



С.Г. БУРЧИНСКИЙ

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

## Препараты валерианы в фармакотерапии инсомний: НОВЫЕ ПОДХОДЫ, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Рассмотрены современные подходы к фармакотерапии инсомний, требования к оптимальному снотворному средству и недостатки имеющихся препаратов-гипнотиков. Освещены возможности и преимущества лекарственных средств растительного происхождения с сочетанием снотворного и седативного действия. Особое внимание уделено анализу механизмов действия и сфере клинического применения нового комбинированного препарата на основе экстрактов валерианы и мяты — Меновалена. Обоснована целесообразность применения препарата при нарушениях сна различного генеза как эффективной и безопасной альтернативы снотворным средствам химической природы.

**Ключевые слова:** нарушения сна, снотворные средства, препараты валерианы.

Нарушения сна являются одной из кардинальных проблем современной медицины. Постоянное ускорение темпа жизни, стрессовые состояния, информационные перегрузки, увеличение частоты развития психосоматических и невротических расстройств — все эти факторы, являющиеся неизбежными спутниками жизни в развитых странах, непосредственно способствуют возникновению различных проблем, связанных с качеством сна. Прогрессируя и закрепляясь, нарушения сна ведут к невротизации личности, развитию депрессивных состояний и практически во всех случаях — к нарушениям работоспособности, трудовой активности и социальной функции.

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, 6, 14]. При этом только у 9—15 % людей нарушения сна становятся клинической проблемой [6]. Однако и эти цифры свидетельствуют об исключительной распространенности и социальной значимости проблемы инсомний. Кроме того, 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.

Инсомнии — один из ведущих симптомокомплексов, сопровождающих возникновение и развитие различных форм патологии как невротической, так и психосоматической и органической природы [4]. При неврозах нарушения сна можно рассматривать как облигатное проявление клинической картины заболевания и одновременно как важнейший механизм его прогрессирования [7]. Инсомнии при психосоматических заболеваниях также играют важную роль в их патогенезе, а при многих формах патологии органического характера, являясь одним из наиболее тяжело психологически переносящихся симптомов, создают неблагоприятный эмоциональный фон, не способствующий успешному лечению и, по сути, усугубляющий течение основного заболевания.

Важно подчеркнуть, что нарушения сна при упомянутых формах патологии тесно связаны (как нейрохимически, так и клинически) с проявлениями психоэмоционального дисбаланса — проявлениями раздражительности, повышенной возбудимости, психастении, напряженности, беспокой-

ства, перепадами настроєння і т. д. Поэтому представляється цілесообразним говорити про корекції інсомній при неврозах і психосоматикі в комплексі з необхідністю нормалізації всього психоемоціонального фону у таких пацієнтів, то єсть, путем досягнення сочєтанного снотворного і седативного діяння.

В ліченні інсомній в настєйщее время вєдущее место принадлежить фармакотерапії. Сегодня в мире около 3 % людей постійно, а 25—29 % — періодически приймають снотворные средства, причєм частота их употреблення зєвеличуєтєся з вєзрасом [8, 9]. В настєйщее время снотворные средства или гипнотики остаються одной из наиболее проблемных с практичєской точки зрєння груп нейрфармакологичєских средств в силу 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, гистаминергичєские средства, 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 остаєтєся слабо разработанной, а их практичєское назначение нерєдко происходит эмпиричєски, без должного учета механизмов діяння, особенностей клинико-фармакологичєских эффектов и возможного побочного діяння.

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

1) способность достаточно быстро вызывать сон, близкий к физиологичєскому, без нарушений его структуры и ночных пробуждений;

2) сохранение бодрости и хорошего самочувствия в течение дня (отсутствие постсомнического синдрома);

3) отсутствие сопутствующих соматогенных и психогенных эффектов;

4) отсутствие перекрестной токсичности и клинически значимых взаимодействий с другими препаратами;

5) отсутствие риска развития привыкания, зависимости и передозировки.

В ліченні інсомній в рамках неврозов і психосоматичєской патології следует выделить еще один критерий, а именно возможность корекції з допомогою гипнотика сопутствующего психоемоціонального дисбаланса, что позволяет избежать неоправданной полипрагмазии и повысить экономическую доступность лічення вследствие отсутствия необходимости дополнительного назначения седативных средств.

При анализе особенностей фармакологичєских эффектов и клинического діяння многих популярных снотворных средств установлено, что большинство из них не могут считаться оптимальным инструментом корекції інсомній в силу следующих обстоятельств. Бензодиазепины, наиболее известные из средств, использующихся в качестве снотворных, не лишены существенных недостатков, связанных с наличием таких клинических эффектов, как мышечная слабость, вялость, слабость, чувство оглушенности, и, наконец, выраженного транквилизирующего діяння, что может быть желательным в определенных ситуациях у больных с тревожным или тревожно-фобическим синдромом в рамках неврозов или психосоматичєских заболеваний, но не при наличии психоемоціональных расстройств без явлений клинически выраженной тревоги. В результате ослабляется социальная активность (то єсть ухудшается самочувствие и дневная работоспособность), память, серьезно затрудняется, например, управление транспортом, операторская діяльність и т. д. При достаточном длительном приеме бензодиазепинов может развиваться привыкание (психологичєское и физическое) к препаратам, стремление к постоянному повышению дозы, что чревато риском развития лекарственной зависимости. В большей степени отмеченные недостатки свойственны классическим препаратам бензодиазепинов первого и второго поколений (хлордиазепоксид, сибазон, феназепам, нитразепам), в меньшей — препаратам «нового поколения» (флунитразепам, 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 діяння. Кроме того, доксиламин может вызывать сухость во рту, запоры, нарушения аккомодации и другие нежелательные антихолинергичєские 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 свойствами упомянутого средства являются быстрота эффекта, отсутствие влияния на структуру сна и «постсомнического синдрома». В то же время прием зопиклона в ряде случаев связан с отрицательными субъективными ощущениями — слабостью, подавленным настроєнием, металлическим или горьким вкусом во рту, иногда — с тошнотой и рвотой, а также с определенным риском развития привыкания и зависимости, что ограничивает перспективы его применения у рассматриваемой категории лиц.

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 пробуждениями и/или ранними утренними пробуждениями, прием залеплона не показан ввиду его неэффективности [2].

Z-препараты не обладают каким-либо самостоятельно выраженным седативным действием, что вынуждает у упомянутой категории лиц дополнительно назначать препараты соответствующего типа действия, что повышает риск развития побочных эффектов и удорожает стоимость лечения.

В связи с вышеизложенным особый интерес представляет наметившаяся в последнее время тенденция к расширению сферы применения широко известных средств, обладающих сочетанным снотворным и седативным эффектами, на основе новых достижений фармакологии, клинической фармации и современных производственных технологий. Речь идет о комбинированных препаратах на основе валерианы.

Валериана — одно из древнейших лекарственных средств. Однако современный этап изучения эффектов валерианы начался с эпохи развития нейрофармакологии как науки в целом — с 50—1960-х. Оказалось, что это растение содержит свыше 120 химических компонентов, среди которых важнейшими с клинической точки зрения являются эфирные масла, валепотриаты, аминокислоты, соли органических кислот, фенольные соединения, алкалоиды и др. [6, 11, 13]. Эти соединения определяют многообразие клинико-фармакологических эффектов препаратов валерианы — седативного, снотворного, вегетостабилизирующего, спазмолитического, антиаритмического и т. д. [3].

Снотворное действие в целом занимает важное место в структуре упомянутых эффектов и может рассматриваться, наряду с седативным, как одно из важнейших свойств препаратов валерианы. Вместе с тем, сегодня, по данным отчета Европейского медицинского агентства (ЕМЕА), традиционные монопрепараты валерианы (настойка и сухой экстракт в таблетках) не отвечают современным стандартам эффективности в связи с длительностью и несовершенством технологического процесса, нестабильностью содержания основных биологически активных компонентов валерианы в конечном продукте [12]. В частности, при применении традиционных препаратов валерианы снотворный эффект во многих случаях оказывается слабо либо недостаточно выраженным, трудно-

прогнозируемым с точки зрения достижения оптимального гипнотического действия, часто развивается только через несколько дней приема препарата, что совершенно неприемлемо для снотворного средства, подразумевающего достижение достаточно быстрого эффекта однократной дозы.

В связи с этим особого внимания заслуживают комбинированные препараты валерианы, полученные с использованием новейших фармацевтических технологий экстрагирования активных веществ и, соответственно, обладающие максимальным фармакотерапевтическим потенциалом. На фармацевтическом рынке Украины такие средства представлены отечественным препаратом производства ПАТ НВЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод» (Киев) Меновален. Технология его получения является инновационной и полностью соответствует критериям ЕМЕА.

Благодаря уникальному методу липофильной экстракции, применяемому при получении Меновалена, достигается возможность максимальной концентрации в составе данного препарата именно тех биологически активных компонентов валерианы (валепотриаты, сесквитерпены, алкалоиды), которые непосредственно влияют на основные механизмы развития инсомний, а именно:

- активация ГАМК-эргической нейромедиации (повышение высвобождения и торможение обратного захвата ГАМК) [16, 18];
- стимуляция тормозных аденозиновых рецепторов [19];
- активация синтеза мелатонина [17].

Таким образом, механизмы действия валерианы на ЦНС существенно шире и многообразнее, чем многих известных нейротропных средств химической природы. Особый интерес представляет возможность с помощью Меновалена осуществить направленную активацию синтеза мелатонина — основного регулятора циркадных ритмов и цикла сон — бодрствование в организме, то есть механизма, не свойственного ни одному (кроме препаратов мелатонина) из известных сегодня снотворных средств.

Таким образом, наличие в составе Меновалена высокой концентрации специфических нейротропных соединений, получаемых из корня валерианы, позволяет существенно расширить представление о препаратах валерианы как о потенциальных высокоэффективных гипнотиках.

С целью дальнейшего усиления снотворных эффектов соединений валерианы и расширения клинико-фармакологических возможностей данного препарата в состав Меновалена введены компоненты, получаемые путем липофильной экстракции из листьев мяты перечной.

Мята выгодно дополняет эффекты валерианы, обладая самостоятельными седативным, снотворным и мягким анальгезирующим эффектами, реа-

лизуемыми через активацию ГАМК-эргической медиации и модуляцию активности холин- и моноаминергических процессов в ЦНС, что позволяет использовать препараты мяты в лечении нарушений сна при различных болевых синдромах и с целью усиления действия анальгетиков. За счет входящего в ее состав ментола мята проявляет выраженное спазмолитическое действие в отношении коронарных и мозговых сосудов, гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей, что позволяет реализовать одновременно снотворное, седативное и вегетостабилизирующее действие, что весьма ценно при нарушениях сна при различных формах психосоматической патологии.

Таким образом, в целом Меновален оказывает следующие выраженные клинические эффекты:

- 1) снотворный;
- 2) седативный;
- 3) вегетостабилизирующий;
- 4) спазмолитический;
- 5) анальгетический.

Ценность подобного комплексного действия заключается в том, что, во-первых, сопутствующие эффекты непосредственно углубляют и усиливают его гипнотическое действие, а во-вторых, устраняется неблагоприятный психологический фон, вызванный стрессорным воздействием, то есть действие Меновалена оказывается существенно шире собственно снотворного эффекта. В итоге отпадает необходимость в назначении других препаратов седативного и вегетостабилизирующего действия, являющихся необходимым дополнением к «чистым» снотворным препаратам при инсомнии стрессогенного или невротического генеза, что

позволяет существенно ограничить неизбежную в данном случае полипрагмазию и повысить безопасность и доступность лечения.

Кроме того, снотворный эффект Меновалена в сочетании с седативным и вегетостабилизирующим действием позволяет обеспечить стабильный (а не разовый, как у препаратов-гипнотиков) клинико-фармакологический эффект и тем самым позволяет говорить о фармакопрофилактическом потенциале данного препарата.

Известно, что препараты валерианы и мяты обладают высоким уровнем безопасности по сравнению с гипнотиками химической природы [10, 15]. Они не влияют на структуру сна, не вызывают постсомнического синдрома, психомоторного и когнитивного дефицита, не формируют привыкания и зависимости, не обладают потенциалом межлекарственного взаимодействия, что позволяет широко применять Меновален при наличии разных форм соматической патологии, в пожилом и старческом возрасте, а также в условиях комбинированной терапии.

Препарат Меновален выпускают в виде капсул, содержащих липофильные экстракты валерианы (50 мг) и мяты (25 мг). В качестве снотворного средства рекомендуют прием 1—2 капсул за 1,0—1,5 ч до сна.

Таким образом, с появлением Меновалена открываются новые перспективы в одной из наиболее проблемных областей нейрофармакологии и фармакотерапии — лечении нарушений сна. Дальнейшие масштабные клинические исследования данного средства позволят активизировать стратегию и тактику лечения инсомний при разных формах патологии.

## Литература

1. Аведисова А.С. Гипнотики: достижения современной психофармакологии // Журн. неврол. психиат.— 2003.— Т. 103, № 1.— С. 51—53.
2. Бурчинский С.Г. Снотворные препараты нового поколения: возможности и критерии выбора // Здоров'я України.— 2009.— № 20.— С. 49.
3. Бурчинский С.Г. Седативные средства в фармакотерапии вегетативной дисфункции // Здоров'я України.— 2012.— № 7.— С. 38—39.
4. Вакуленко Л.А. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов // Нов. мед. фарм.— 2006.— № 20—22.— С. 20.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы.— М.: Медицина, 1990.— 573 с.
6. Ковров Г.В., Любшина О.В. Современные тенденции в диагностике и лечении инсомнии // Русск. мед. журн.— 2007.— № 4.— С. 202—205.
7. Корнієвська В.Г., Сур С.В., Лесик І.П. Ефірна олія валеріани лікарської // Фармацевт. журн.— 2000.— № 3.— С. 95—97.
8. Левин Я.И., Вейн А.М. Проблемы инсомнии в общемедицинской практике // Рус. мед. журн.— 1996.— № 3.— С. 16—19.
9. Сыропятов О.Г., Дзержинская Н.А. Лечение расстройств сна у пациентов инволюционного возраста // Нов. мед. фарм.— 2002.— № 3—4.— С. 3.
10. Bissett N.G. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals.— Stuttgart: Med. Pharm. CRC Press, 1994.— 566 p.
11. Braun R. Valepotriates with in epoxide structure-oxygenating alclilating agents // Planta Med.— 1982.— Vol. 41.— P. 21—28.
12. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency. 2007. Assessment report on Valeriana officinalis L. radix.— [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/valerianae\\_radix/1](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/valerianae_radix/1)
13. Hotzl J. Valerian-Valerian officinalis // Zeit. Phytother.— 1998.— Vol. 19.— P. 47—54.
14. Kryger M.N., Roth T., Dement W.C. Principles and practice of sleep medicine.— W.B. Saunders & Co, 1994.— 386 p.
15. Morazzoni P., Bombardelli E. Valeriana officinalis: traditional use and recent evaluation of activity // Fitoterapia.— 1994.— Vol. 66.— P. 99—112.
16. Ortis J.G., Nieves-Natal J., Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on 3H-flunitrazepam binding, synaptosomal 3H-GABA uptake, and hippocampal 3H-GABA release // Neurochem. Res.— 1999.— Vol. 24.— P. 1373—1378.
17. Rodenbeck A., Simen S., Cohrs S. et al. Veränderte Schlafstadienstruktur als Hinweis auf GABAerge Wirkung eines Baldrianhopfen-Preparates bei Patienten mit psychophysiologischer insomnie // Somnologie.— 1998.— Vol. 2.— P. 26—31.

18. Santos M.S., Ferreira F., Cunha A.P. et al. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract — involvement of the GABA carrier // Arch. Int. Pharmacodyn.— 1994.— Vol. 327.— P. 220—231.
19. Schumacher B., Scholle S., Holz J. et al. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors // J. Nat. Prod.— 2002.— Vol. 65.— P. 1479—1485.

С.Г. БУРЧИНСЬКИЙ

### Препарати валеріани у фармакотерапії інсомній: нові підходи, нові можливості

Розглянуто сучасні підходи до фармакотерапії інсомній, вимоги до оптимального снодійного засобу та недоліки препаратів-гіпнотиків. Висвітлено можливості й переваги лікарських засобів рослинного походження з поєднанням снодійної та седативної дії. Особливу увагу приділено аналізу механізмів дії та сфері клінічного застосування нового комбінованого препарату на основі екстрактів валеріани і м'яти — Меновалену. Обґрунтовано доцільність застосування препарату при порушеннях сну різного генезу як ефективної та безпечної альтернативи снодійним засобам хімічної природи.

**Ключові слова:** порушення сну, снодійні засоби, препарати валеріани.

S.G. BURCHINSKII

### Valerian-containing drugs in pharmacotherapy of insomnia: new approaches, new possibilities

Problem of insomnia is one of the most actual problems of modern medicine and connected with its high frequency, and medical and social burden. In the present paper the modern approaches to pharmacotherapy of insomnia, criteria of an optimal hypnotic drug and disadvantages of modern hypnotics have been outlined. Possibilities and advantages of combined phytodrugs with hypnotic and sedative action have been suggested. A main attention is paid to the analysis of the mechanisms of action and clinical use of new combined valerian- and mint-containing drug — *Menovalen*. Expediency of *Menovalen* application in treatment of insomnia of different genesis as an effective and safe alternative of hypnotics of chemical nature has been grounded.

**Key words:** insomnia, hypnotic drugs, valerian-containing drugs. □