

Циркадные ритмы, хронический стресс и фармакопрофилактика: новые возможности

С.Г. Бурчинский

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

В статье рассмотрены современные взгляды на проблему стресс-зависимых нарушений как основы развития психосоматической патологии. Обсуждена роль физиологических биоритмов и гормона мелатонина как универсального биорегулятора, адаптогена и стабилизатора функций ЦНС. С этой точки зрения проанализированы возможности мелатонина как инструмента реализации стратегии фармакопрофилактики. Особое внимание уделено отечественному препарату мелатонина Вита-Мелатонин и его преимуществам в предупреждении развития стресс-зависимых заболеваний.

Ключевые слова: стресс, биоритмы, фармакопрофилактика, мелатонин.

Сегодня проблема патологического воздействия хронического стресса на организм и развития стресс-зависимых заболеваний приобретает особую актуальность. Предупреждение возникновения и формирования различных форм патологии с помощью фармакологических препаратов в настоящее время становится одной из ведущих стратегий в современной медицине. И дело здесь не только в неуклонно возрастающей профилактической направленности мировой медицинской практики. Уже сейчас, особенно в развитых странах, число лиц, принимающих различные лекарственные средства с целью профилактики развития стресс-индуцированных или возрастных изменений, сопоставимо с числом потребителей лекарственных препаратов в рамках фармакотерапии определенного заболевания.

Итак, что же следует понимать сегодня под фармакопрофилактикой? Наиболее применимым с точки зрения клинической практики следует признать такое определение данной стратегии: «Фармакопрофилактика – это направленное длительное применение лекарственного средства с целью защиты организма от постоянно действующего патологического фактора (физической, химической, биологической или социальной природы) либо предупреждения или торможения возрастных изменений, способных привести к развитию конкретных заболеваний» [4]. Именно такое понятие фармакопрофилактики открывает перспективы максимально широкого применения упомянутой стратегии в практической медицине.

Особенно актуальной данная проблема представляется с точки зрения предупреждения нарушений центральных механизмов адаптации организма к повреждающим факторам различной природы. Психоэмоциональные и цереброваскулярные расстройства возникают в результате действия: а) возрастных изменений структуры и функции мозга; б) хронического стресса; в) собственно патологического фактора. Длительное время эти изменения могут не проявляться в виде конкретной нозологической формы, т.е. организм пребывает в состоянии «предболезни», но вынужден действовать в «аварийном режиме», что в конце концов приводит к «срыву адаптации» и развитию конкретной цереброваскулярной, психосоматической или аффективной патологии.

В настоящее время весьма актуальной является фармакопрофилактика широкого круга заболеваний, вызванных хроническим стрессом, – различных форм психосоматической патологии и неврозов.

Ведущую роль в развитии психосоматики и неврозов играют нарушения центральной регуляции вегетативных функций в сочетании с развитием психоэмоционального дисбаланса. Патогенетическим фундаментом упомянутых нарушений служат нейромедиаторные и сосудистые нарушения, приводящие к энергодефициту нейронов, нейромедиаторному дисбалансу. На доклинической стадии подобные сдвиги могут проявляться в виде жалоб на эмоциональную нестабильность, неустойчивость настроения, беспокойство, чувство напряжения и страха в сочетании с ухудшением памяти, концентрации, сосредоточенности, ослаблением физической и психической работоспособности, явлениями астении, преходящей головной болью и головокружением. В связи с этим максимально раннее выявление таких пациентов, установление взаимосвязи упомянутых жалоб со стрессорным воздействием и, наконец, назначение своевременного адекватного лечения во многом ложится на плечи врачей общей практики и семейных врачей.

Именно на этапе «предболезни» адекватная фармакологическая коррекция способна предупредить негативную динамику патологических изменений, нормализовать проявления типичного сегодня конфликта между организмом человека и окружающей средой.

Особое место в современной медицине занимает так называемый синдром менеджера – симптомокомплекс, включающий стойкое снижение памяти и концентрации внимания, умственной и физической работоспособности, нарушения сна, слабость, хроническую усталость, головную боль, чувство тревоги, страха и/или угнетенное настроение, вегетативные кризы, ослабление сексуальной активности и т.д. Вопреки своему названию указанный симптомокомплекс свойствен отнюдь не только управленцам разного уровня и офисным работникам, а и всем людям, чья профессия связана с длительным, хроническим психоэмоциональным перенапряжением – врачам, учителям, юристам, операторам, водителям и т.д., то есть значительному большинству активного, трудоспособного населения.

Опасность «синдрома менеджера» заключается не только в постепенном профессиональном «выгорании» и, в итоге, невозможности полноценно выполнять свои социальные функции. Данный синдром служит фундаментом, на котором развивается целый «букет» различных патологических форм, нередко опасных для жизни: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, нейродистония, депрессия, тревожные расстройства и др. [5, 8]. Нередко на этом фоне развивается пристрастие к алкоголю, азартным играм и т.д.

В целом, сегодня достаточно обоснованно мнение, согласно которому «синдром менеджера» – это не конкретное заболевание и даже не синдром в рамках той или иной нозологической формы, а «предболезнь», состояние, вызванное

перенапряжением основных систем организма, готовое перепасти в поражение любого *locus minoris resistentiae*, которое и будет уже формировать ту или иную конкретную клиническую картину заболевания [8].

К сожалению, в подавляющем большинстве случаев устранить причинный фактор хронического стресса не представляется возможным. Поэтому ведущую роль в данной ситуации также приобретает фармакопрофилактика, направленная на торможение перехода организма из состояния «предболезни» в болезнь и сохранение возможностей для полноценной реализации социальных функций. Именно на этапе «предболезни» адекватная фармакологическая коррекция способна обеспечить профилактику дальнейшего развития конкретных форм цереброваскулярной, психосоматической или аффективной патологии – ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, нейроциркуляторной дистонии, депрессии, тревожных расстройств и др. [4, 18].

Особенно важно подчеркнуть необходимость при стрессовом воздействии коррекции нарушенного баланса межцентральных взаимоотношений, то есть то или иное лекарственное средство должно выступать как «стабилизатор» и «гармонизатор» функций ЦНС на различных уровнях структурно-функциональной организации мозга (системном, клеточном, молекулярном) [8]. При этом особо необходимо остановиться на роли в стратегии фармакопрофилактики влияния на нарушения циркадных ритмов. Именно нарушения биологических ритмов являются основой важнейшего звена патогенеза стресс-зависимой патологии – десинхроноза физиологических процессов в организме. Поэтому без адекватного фармакологического воздействия на эти процессы невозможна полноценная коррекция нарушений центральной регуляции висцеральных органов и систем и соответственно профилактика психосоматических заболеваний.

Как известно, основные структуры регуляции циркадных ритмов локализованы в различных регионах головного мозга. Главным «водителем» служит супрахиазматическое ядро гипоталамуса (СХЯ). Основным синхронизатором биологических часов организма является свет, достигающий СХЯ от фоторецепторов сетчатки через специализированную систему проводящих путей [14]. 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: а) регуляцию циркадианных (суточных) 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 [2, 3, 6, 16].

Свои эффекты мелатонин реализует двумя путями: 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; и путем взаимодействия (за счет своего свободного проникновения через все тканевые и гистогематические барьеры) с другими ядерными рецепторами и субклеточными структурами [3, 17].

Особого внимания заслуживают регуляторные и адаптационные возможности мелатонина. Именно они определяют исключительно своеобразный и перспективный клинический потенциал мелатонина как инструмента фармакопрофилактики.

Хронотропное действие

Известно, что эпифизарная секреция мелатонина имеет четкую суточную динамику – повышается в темное время суток и резко снижается днем на свету [19]. 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 показания к его применению – инсомниям различной природы.

Сегодня стратегию фармакотерапии инсомний следует рассматривать не с позиций традиционного симптоматического подхода к назначению снотворных средств – достижению однородного 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 преимущества мелатонина в качестве снотворного средства и, одновременно, адаптогена.

Применение мелатонина в качестве эффективного и безопасного гипнотика при неврозах, цереброваскулярной и психосоматической патологии (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки), а также при стрессогенных реакциях, имеет обширную доказательную базу [3, 6, 11, 16, 20]. 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.

Таким образом, мелатонин оптимально соответствует целям и задачам лечения инсомний у лиц, находящихся в состоянии хронического стресса, при «синдроме менеджера» и синдроме хронической усталости, эффективно воздействуя на первичные механизмы дисрегуляции процессов сна–бодрствования в ЦНС.

Анксиолитическое и антидепрессивное действие

Анксиолитическое действие мелатонина сегодня рассматривается как важная составная часть его комплексного адаптогенного, стресс-протекторного потенциала [2, 3, 13]. Важно подчеркнуть, что этот эффект хотя и сочетается со снотворным действием мелатонина, реализуется совершенно самостоятельно, за счет модулирующего влияния на ГАМК-ергические рецепторы, приводящего к повышению сродства ГАМК-рецепторов к ГАМК [10]. При этом мелатонин не обладает типичными побочными эффектами бензодиазепинов. В итоге мелатонин может эффективно применяться не только в режиме монотерапии, но и в комбинации с бензодиазепинами и другими анксиолитиками. Целью подобной комбинированной терапии является как усиление клинического действия препаратов-анксиолитиков, так и возможность снижения их дозы и соответственно повышения безопасности лечения синдрома тревоги [9]. Последнее представляется особенно важным в связи с известными побочными эффектами бензодиазепинов, являющихся дозозависимыми. Учитывая частоту сочетания нарушений сна и тревожности у пациентов при хроническом стрессе, применение мелатонина также существенно расширяет и возможности фармакопрофилактики.

Взаимосвязь между мелатонином и депрессией представляется более сложной. Нарушения сна при депрессиях – один из наиболее типичных диагностических признаков данной патологии, отраженный в DSM-IV и наблюдающийся у 80–90% депрессивных пациентов, что сочетается со снижением секреции мелатонина [15]. Хорошо известен и феномен снижения концентрации мелатонина в крови у значительного числа пациентов с депрессией [1, 7, 19]. Хотя попытки использования мелатонина в качестве антидепрессанта оказались достаточно противоречивыми [7, 12], его эффективность в данной ситуации была выше у лиц с изначально ослабленной его эпифизарной секрецией [12], что позволяет предположить возможность клинически выраженного антидепрессивного действия мелатонина у пациентов с наличием «конфликта адаптации» и десинхронизмом, то есть при депрессивных расстройствах психогенной природы на почве стресса, при неврозах, психосоматике и т.д.

В итоге мелатонин среди всех имеющихся сегодня лекарственных препаратов-адаптогенов обладает уникальными возможностями одновременного влияния на циркадные ритмы, сон и аффективные расстройства. Это в сочетании с высоким уровнем безопасности и практически полным отсутствием побочных эффектов при приеме в терапевтических

дозах позволяет говорить о нем как о препарате выбора в реализации стратегии фармакопрофилактики в условиях хронического стресса.

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

В целях фармакопрофилактики Вита-Мелатонин принимают по 1–2 таблетки в день за 0,5–1 ч до сна после еды. Оптимальный курс лечения – 2 мес с недельным перерывом через 1 мес приема.

ВЫВОДЫ

Следует отметить, что сегодня стратегия фармакопрофилактики является одним из наиболее перспективных направлений в медицине. И применение с этой целью мелатонина (Вита-Мелатонина) позволяет сделать важный шаг в реализации программы борьбы с негативными последствиями хронического стресса и развитием стресс-зависимой патологии.

Циркадні ритми, хронічний стрес та фармакопрофілактика: нові можливості С.Г. Бурчинський

У статті розглянуті сучасні погляди на проблему стрес-залежних порушень як основи розвитку психосоматичної патології. Обговорена роль фізіологічних біоритмів та гормону мелатоніну як універсального біорегулятора, адаптогена та стабілізатора функцій ЦНС. З цієї точки зору проаналізовані можливості мелатоніну як інструменту реалізації стратегії фармакопрофілактики. Особливу увагу приділено вітчизняному препарату мелатоніну Вита-Мелатонін і його перевагам у попередженні розвитку стрес-залежних захворювань.

Ключові слова: стрес, біоритми, фармакопрофілактика, мелатонін.

Circadian rhythms, chronic stress and pharmacoprophylaxy: new possibilities S.G. Burchinsky

In the present paper a modern sights to problem of stress-induced disturbances as a basis of development of psychosomatic pathology have been looked. 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 as an instrument of pharmacoprophylactic strategy have been analyzed. A main attention paid to the home melatonin-contained drug Vita-Melatonin and its advantages in prevention of stress-induced diseases.

Key words: stress, biorhythms, pharmacoprophylaxy, melatonin.

Сведения об авторе

Бурчинский Сергей Георгиевич – ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», 01004, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 254-15-62

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амон М., Буле П.-А., Моке Е. Перспективы в изучении патогенеза и терапии аффективных расстройств: роль мелатонина и серотонина // Журн. Неврол. Психиатр. – 2007. – Т. 107, № 11. – С. 77–83.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. – С-Пб.: Наука, 2003. – 467 с.
3. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Гормон мозговой железы эпифиза мелатонин – универсальный естественный адаптоген // Успехи Физиол. Наук. – 2012. – Т. 43, № 2. – С. 82–100.
4. Бурчинський С.Г. Сучасні проблеми фармакопрофілактики. 1. Ноотропні засоби // Вісник Фармакол. Фарм. – 2003. – № 5. – С. 18–21.
5. Вознесенская Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий // Здоров'я України. – 2006. – № 23/1. – С. 50–51.
6. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Писарук А.В. та ін. Біоритми, мелатонін та старіння // Журн. Прак. Лікаря. – 2004. – № 1. – С. 38–43.
7. Кочетков Я.А. Мелатонин и депрессия // Журн. Неврол. Психиатр. – 2007. – Т. 107, № 6. – С. 79–83.
8. Маркова М.В. Синдром менеджера: реальная угроза «цвету нации»? // Therapia. – 2006. – № 1. – С. 42–44.
9. Acil M., Basgul E., Celiker V. et al. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance // Eur. J. Anaesthesiol. – 2004. – v. 21. – P. 553–557.
10. Becker-Andre M., Wiesenberg J., Schaeren-Wilmers N. et al. Pineal hormone melatonin binds and activates an orphan of the nuclear receptor superfamily // J. Biol. Chem. – 1994. – v. 269. – P. 28531–28534.
11. 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.
12. Dolberg O.T., Hirshmann S., Grunhaus L. Melatonin for the treatment of sleep disturbances in major depressive disorder // Amer. J. Psychiat. – 1998. – v. 155. – P. 1119–1121.
13. 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. – 2011. – v. 222. – P. 141–150.
14. Klein D.C., Moore R.Y., Reppert S.M. Suprachiasmatic Nucleus: The Minds Clock. – N.Y.: N.Y. Univ. Press, 1991. – 225 p.
15. Lam R.W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants // Int. Clin. Psychopharmacol. 2006. – v. 21, suppl. 1. – P. S25–S29.
16. Pandi-Perumal S.R., Zisapel N., Srinivasan V. et al. Melatonin and sleep in aging population // Exp. Gerontol. – 2005. – v. 40. – P. 911–925.
17. Pevet P. Melatonin and biological rhythms // Therapie. – 1998. – v. 53. – P. 411–420.
18. Snyder S.H. Drugs and the Brain. – N.Y.: Sci. Amer. Libr., 1996. – 349 p.
19. Srinivasan V., Smits M., Spence M. et al. Melatonin in mood disorders // World J. Biol. Psychiat. – 2006. – v. 7. – P. 138–152.
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. – 2006. – v. 29. – P. 609–618.

Статья поступила в редакцию 08.09.2015