Место мелатонина в коррекции абстинентного синдрома

Бурчаков Денис Игоревич
врач-сомнолог

Поэтическое наследие

Бог веселый винограда Позволяет нам три чаши Выпивать в пиру вечернем. Первую во имя граций,

Обнаженных и стыдливых, Посвящается вторая Краснощекому здоровью, Третья дружбе многолетней.

Мудрый после третьей чаши Все венки с главы слагает И творит уж возлиянья Благодатному Морфею.

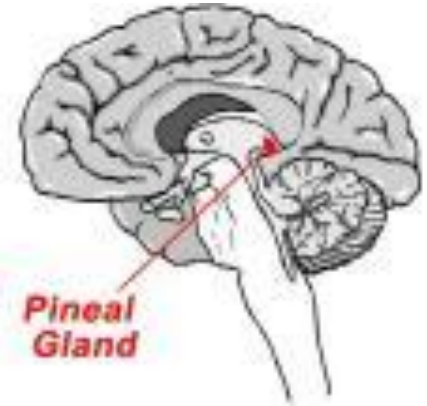
А.С. Пушкин

Функции сна

1. Детоксикация мозга
2. Сохранение энергии
3. Консолидация и укрепление памяти
4. Сохранение целостности ЦНС
5. Терморегуляция

История мелатонина

- **Вплоть до середины XX века функции эпифиза оставались невыясненными:**
  - «вечная загадка»
  - «седло души»
  - «третий глаз»
  - «шестая чакра»

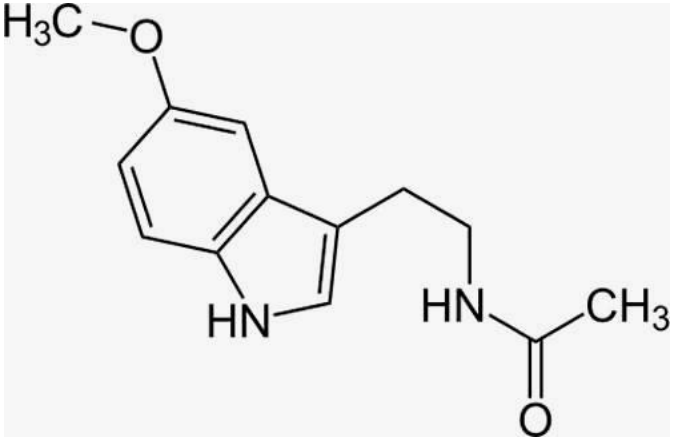


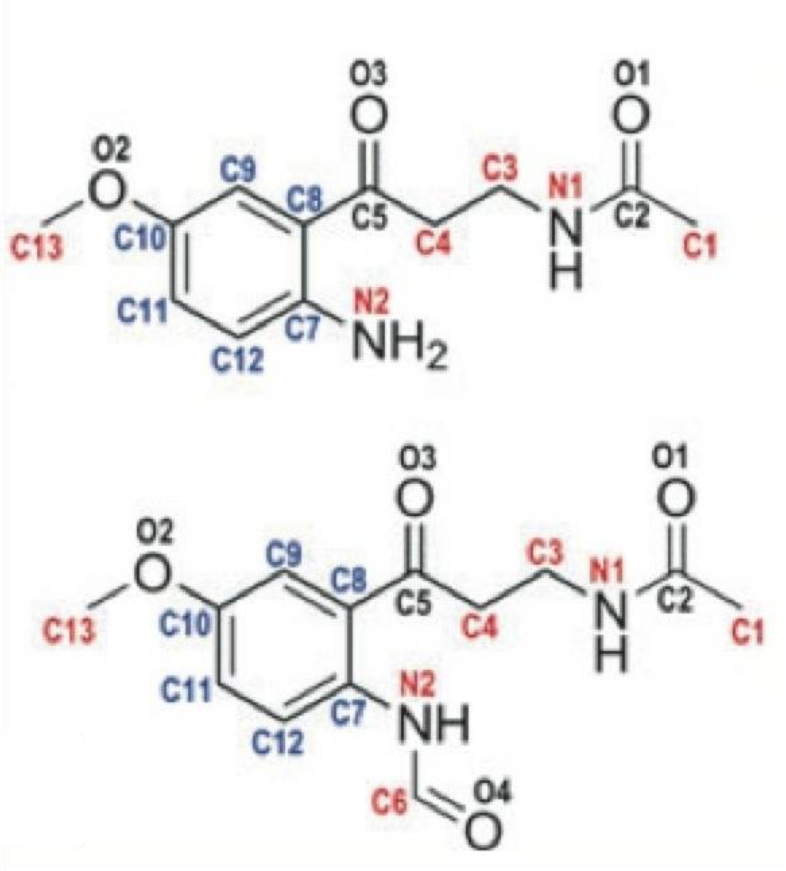
- **Аарон Лернер (1953):**
  - 100 мкг активного вещества из 100 кг материала (250 тысяч бычьих эпифизов)
  - «мелатонин» (“melas” + “tosos”)
  - Первая публикация - 1958

1920 – 2007

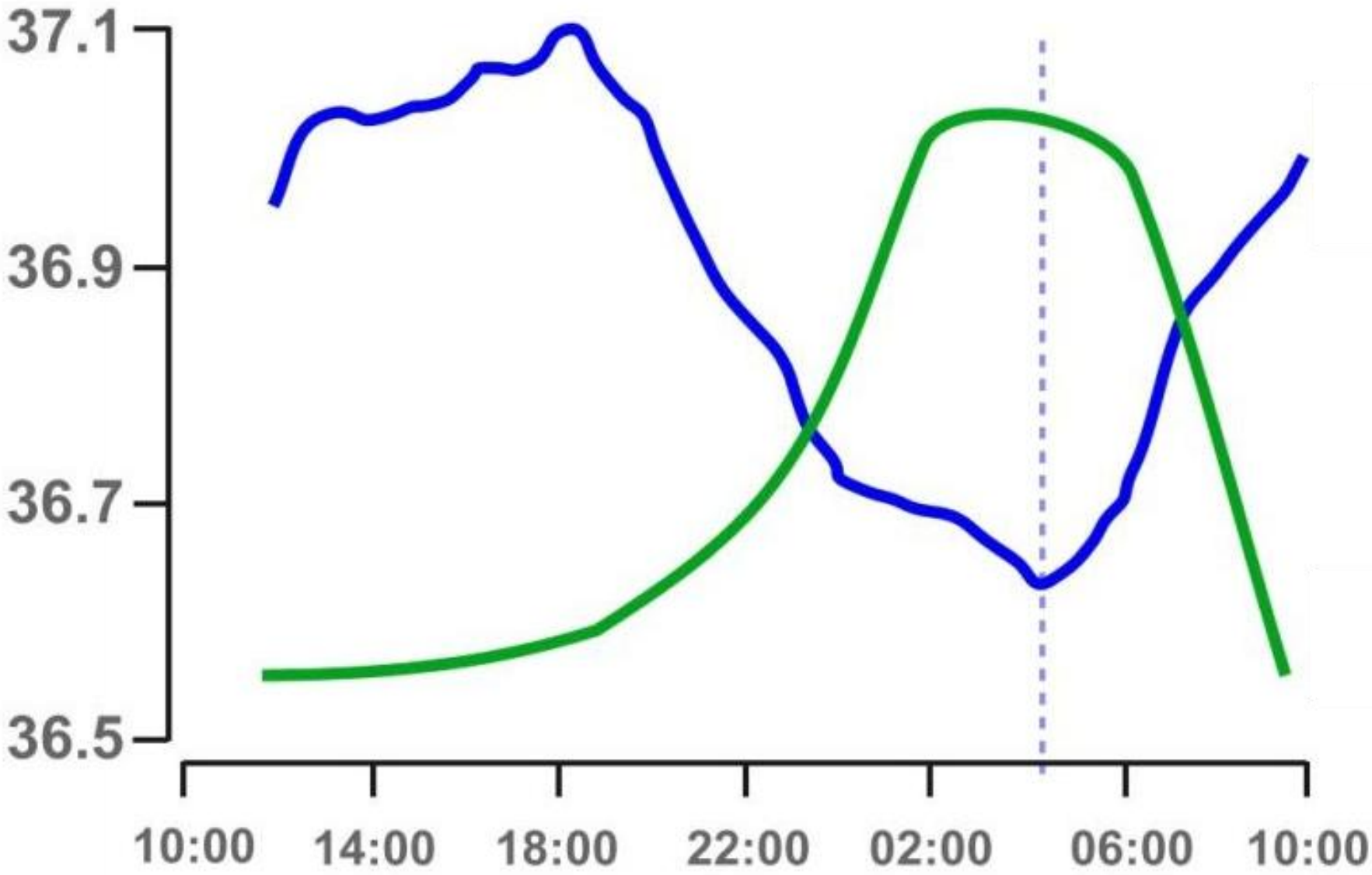
F.Lopez-Munos et al. *J Clin Neurosci,* 2011; 18:1028-1037.
В.Н.Анисимов, 2007.

Мелатонин и его метаболиты

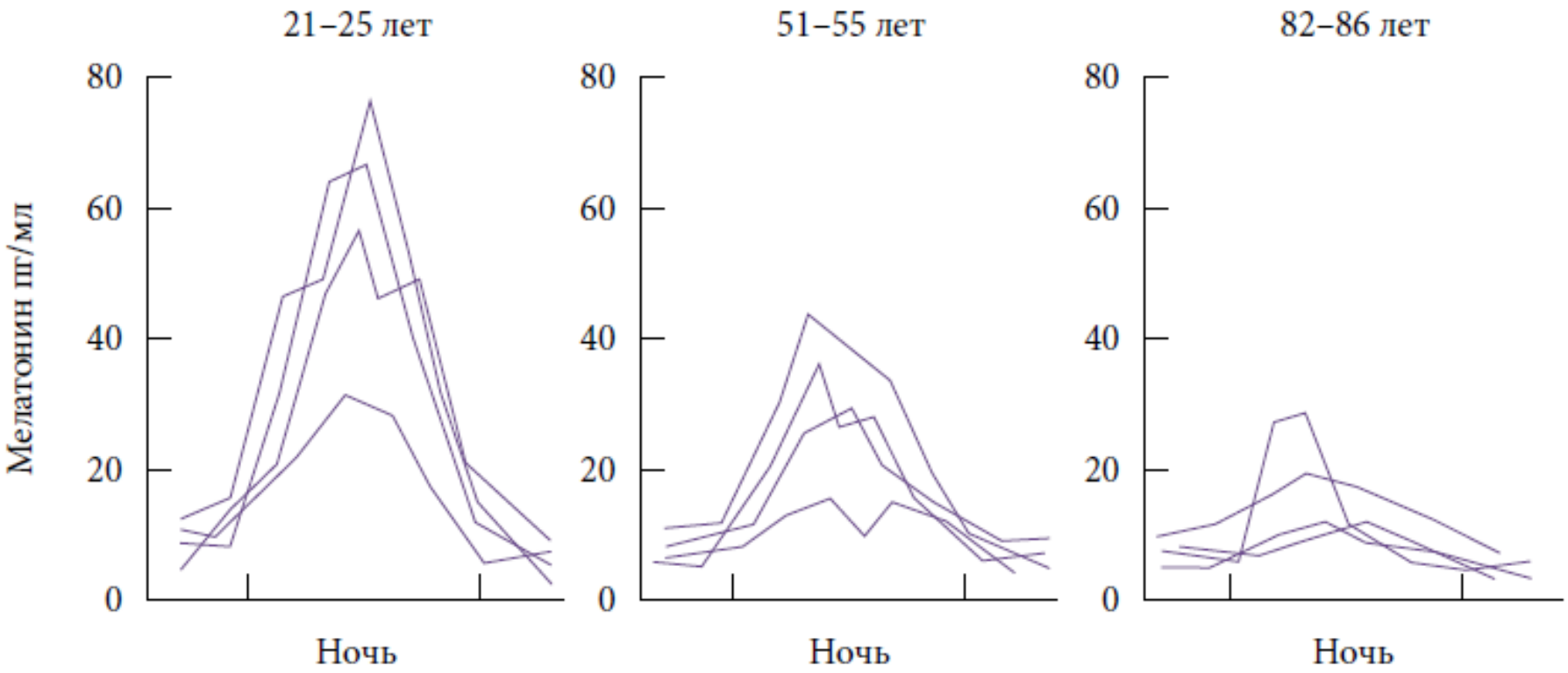




Galano, J Pineal Res, 2013


37.1
36.9
36.7
36.5
10:00
14:00
18:00
22:00
02:00
06:00
10:00

МЕЛАТОНИН: суточные колебания в крови



Пик концентрации мелатонина в 2:00 – 4:00 часа ночи

К.Н.Стрыгин. *ЭФ.Неврология и психиатрия,* 2013;2:28-34.
Адаптировано по: Reiter R.J., 1995.

Открытие мелатонина: что было дальше?

- **1960—70-ые:**
  - **Метаболизм мелатонина (триптофан → серотонин → мелатонин)**
  - **«Мелатониновая теория» циркадианных ритмов**
  - **Первые данные по десинхронозам**

- **1980—1990-ые:**
  - **«Хронобиология, хрономедицина, хронофармакология»**
  - **Новые эффекты мелатонина: *антиоксидантный, противоопухолевый, иммуномодулирующий, аналгетический***

- **2000-ые и по настоящее время**
  - **Мелатонин – системный адаптоген и «синхронизатор»**
  - **Полифармакология**

Ф.И.Комаров с соавт., 1989.
S.R.Pandi-Perumal et al. *FEBS Journal*, 2006; 273:2813-2838
R.J.Wurtman et al. *The Yale J of Biol Med*, 1985;58:547-552.

Воздействие алкоголя на организм

Социальное окружение	Стигматизация, прогрессирование невроза
Иерархия систем организма	Нарушение взаимосвязей, ритмов, феномен ускользания
Системы организма	Нарушение метаболических и регуляторных путей
Органы	Висцеропатия и прогрессирующая органная дисфункция
Ткани	Токсическая агрессия и метаболические нарушения
Клетки	Окислительный стресс и патология митохондрий
Молекулы	Окисленные продукты и повреждение генома

Алкоголизм и десинхроноз

1981 г. – часть патологии, наблюдаемой при алкоголизме и связываемой врачами с хронической интоксикацией, оказывается следствием суточной перестройки, то есть *длительного десинхроноза*

Д.м.н., проф. И.Н.Пятницкая (1932-2013)

И.Н.Пятницкая, В.И.Иванов. *ЖНиП им. С.С.Корсакова,* 1981:102-104.
А.В.Анипченко с соавт. *Consilium Medicum,* 2012; 9;14:74-78.

ДЕСИНХРОНОЗ: симптомы

СИМПТОМЫ ДЕСИНХРОНОЗА

1. Нарушение сна.
2. Повышенная утомляемость, раздражительность.
3. Снижение способности к концентрации внимания.
4. Снижение творческого мышления.
5. Неустойчивость настроения: от апатии – к оживлению, и наоборот.
6. Желудочно-кишечный дискомфорт, снижение аппетита.
7. Отсутствие бодрости, чувство разбитости после сна.
8. Головная боль.
9. Сердцебиение, боли в области сердца.
10. Снижение потенции у мужчин и фригидность у женщин.
11. Менее постоянными могут быть любые симптомы неблагополучия в организме – озноб, ломота в суставах и т.д.

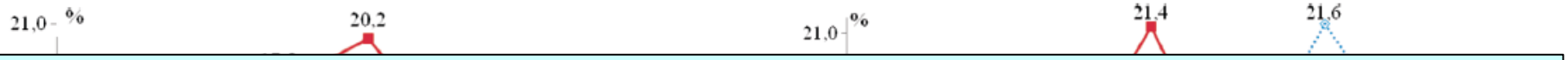
А.В.Шурлыгина, 2001.

Алкоголь – частая причина нарушения биологических ритмов

Алкоголь
как социальный десинхронизатор
суточных особенностей внезапной сердечной смерти

САПОЖНИКОВ С.П. д.м.н., профессор, зав. кафедрой биологии; e-mail: adaptagon@mail.ru
КОЗЛОВ В.А. д.б.н., к.м.н., профессор кафедры химии и биосинтеза
ГОЛЕНКОВ А.В. д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и медицинской психологии; e-mail: golenkovav@inbox.ru
КАРЫШЕВ П.Б. старший преподаватель кафедры общей и клинической патологии
КИЧИГИН В.А. к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1

- 2630 случаев внезапной сердечной смерти (ВСС)
- Наблюдения 1997-2002 гг.



Вывод: Алкоголь является ведущим десинхронизатором естественного ритма смертности от ВСС

С.П.Сапожников с соавт. *Наркология,* 2014;10:80-85.

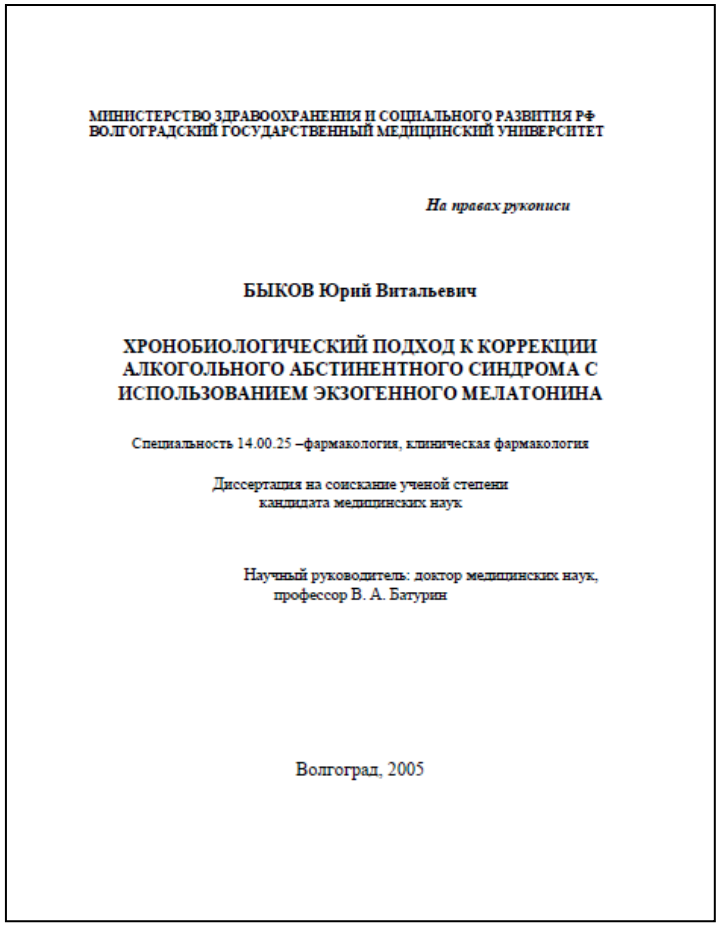
МЕЛАКСЕН®

- **В РФ с 1998 г.**

- **Синтетический мелатонин**
- **Показания:**
  - **адаптоген**
  - **снотворное средство**
- **Таблетки 3 мг (1-2 таб/сут)**
- **Приём за 30-40 мин. перед сном**
- **Производство: Юнифарм Инк. (США)**

Инструкция по медицинскому применению.

Исследование Ю.В.Быкова (2005) – контингент



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РФ
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

БЫКОВ Юрий Витальевич

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА

Специальность 14.00.25 –фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,
профессор В. А. Батурин

Волгоград, 2005

- 102 пациента с АЗ и ААС
- 20 чел. – контроль
- Средний возраст 40 ± 13 лет
- Алкоголь не менее 0,5–0,7 (40 об.%) или 3–5 литров (7–10 об.%) в сутки
- Длительность предшествующего запоя от 3-х до 30 суток
- ААС не менее 3-х суток (обязательно: с симптомами инсомнии)

Ю.В.Быков, 2005.

Дизайн и методы

- Рандомизация: 2 группы терапии (по 51 чел. каждая)

Группа 1	Группа 2
❑ Терапия для смягчения симптомов отнятия этанола: – Бензодиазепины (феназепам, диазепам) – b-адреноблокаторы (пропранолол) – Антиконвульсанты (карбамазепин) – Витамины (в/в и в/м) ❑ Детоксикация и нормализация гомеостаза: – NaCl, KCl, глюкоза, $MgSO_4$	
❑ Продолжение феназепам 0,002–0,003 г или диазепам 0,1–0,15 г per os, однократно в 22:00	❑ Мелаксен per os 6 мг, однократно в 22:00

- **Методы исследования:**
  - Общеклинические: АД, ЧСС, t°, лаб.показатели
  - Тесты по нарушениям сна

Ю.В.Быков, 2005.

Результаты: эффективность *(5)*

Длительность сохранения клинической симптоматики (в часах)

Основные клинические симптомы ААС	Стандартная антиабстинентная терапия	Стандартная антиабстинентная терапия + Мелаксен

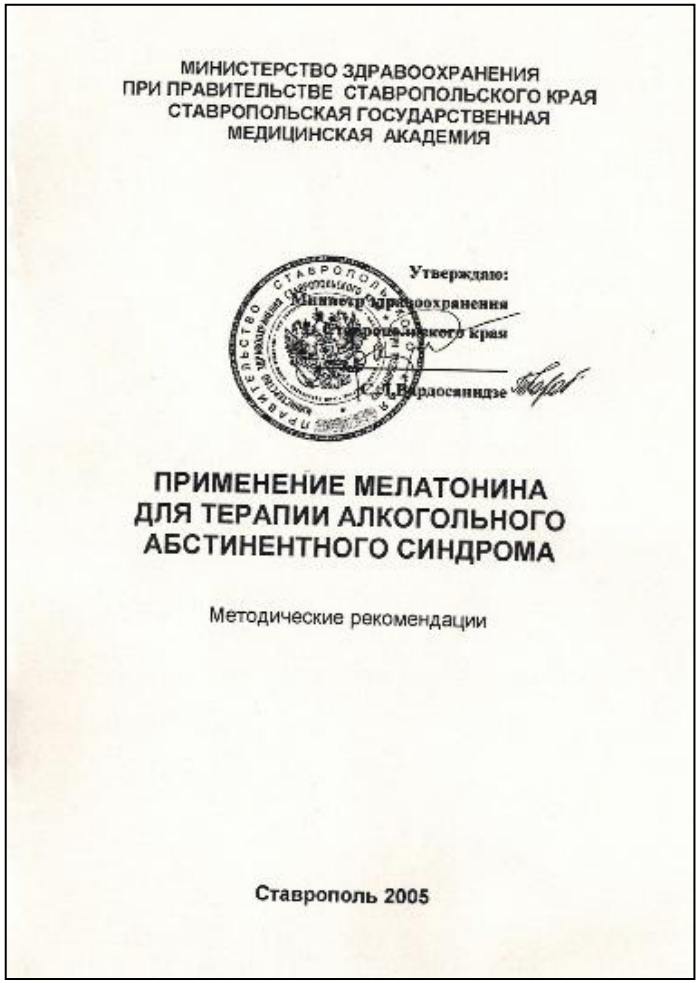
Мелаксен®

достоверно на 30-40% ускоряет редукцию большинства симптомов ААС

Ю.В.Быков, 2005.

** $P \leq 0,01$; * $P \leq 0,05$

Лечение ААС: Методические рекомендации



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ
СТАВРОПОЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Утверждаю:
Министр здравоохранения
Ставропольского Края
С.Г.Бардосянидзе

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛАТОНИНА
ДЛЯ ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО
АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

Методические рекомендации

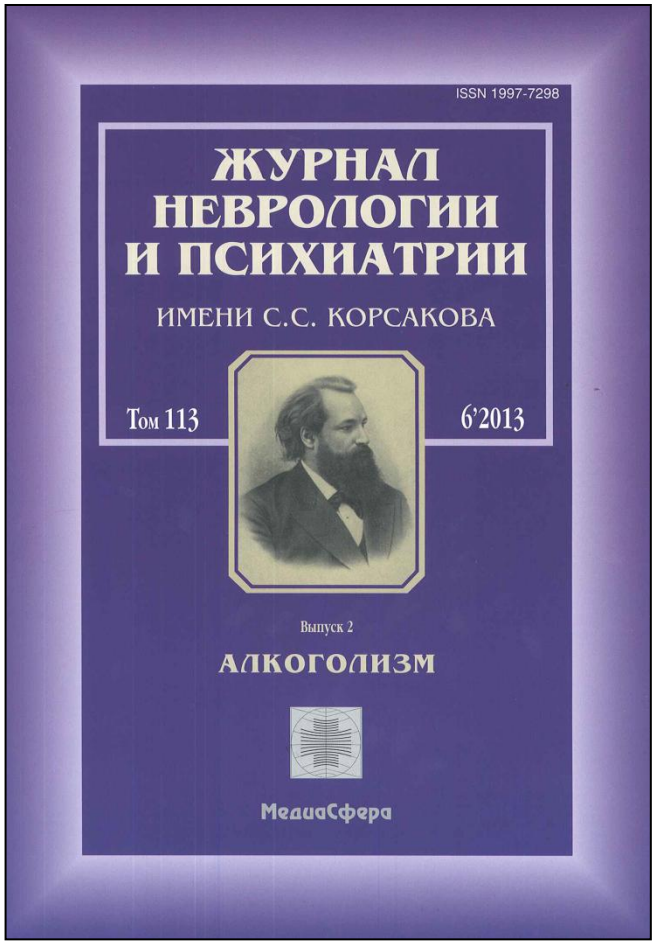
Ставрополь 2005

Мелаксен однократно в 22 ч.:

- Восстанавливает нарушенный цикл сон-бодрствование
- Способствует более быстрому восстановлению при ААС (в составе комплексной терапии)
- Улучшает физическое самочувствие:
  - при практически полном отсутствии побочных эффектов, свойственных седативным препаратам
  - в дозировках 6-9 мг/сут (до 12 мг)

В.А.Батурин, Ю.В.Быков, 2005.
Ю.В.Быков, 2005.

О.Ф.Ерышев с соавт., 2013



Открытое и несравнительное исследование эффективности и безопасности мелаксена при лечении нарушений сна у пациентов с алкогольной зависимостью в период воздержания от употребления алкоголя

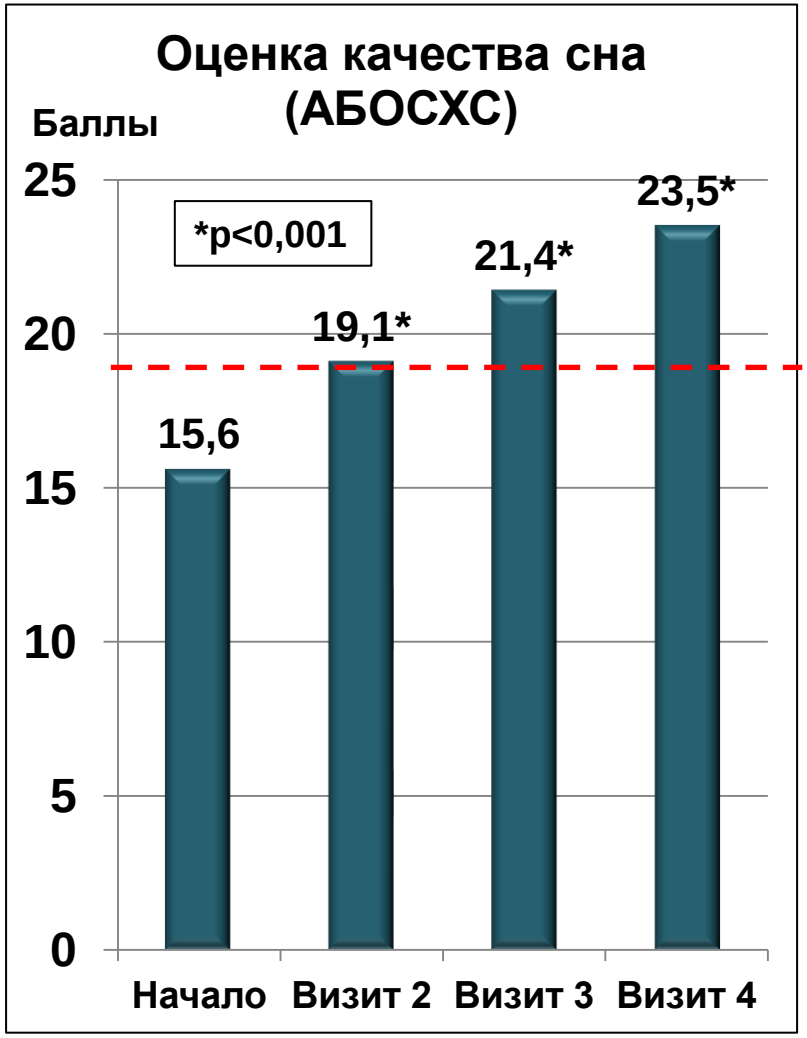
О.Ф. ЕРЫШЕВ[1]*, А.В. АНИПЧЕНКО[2], Н.Э. АНДРЕЕВА[2], Ф.В. АНДРИАНОВ[2]

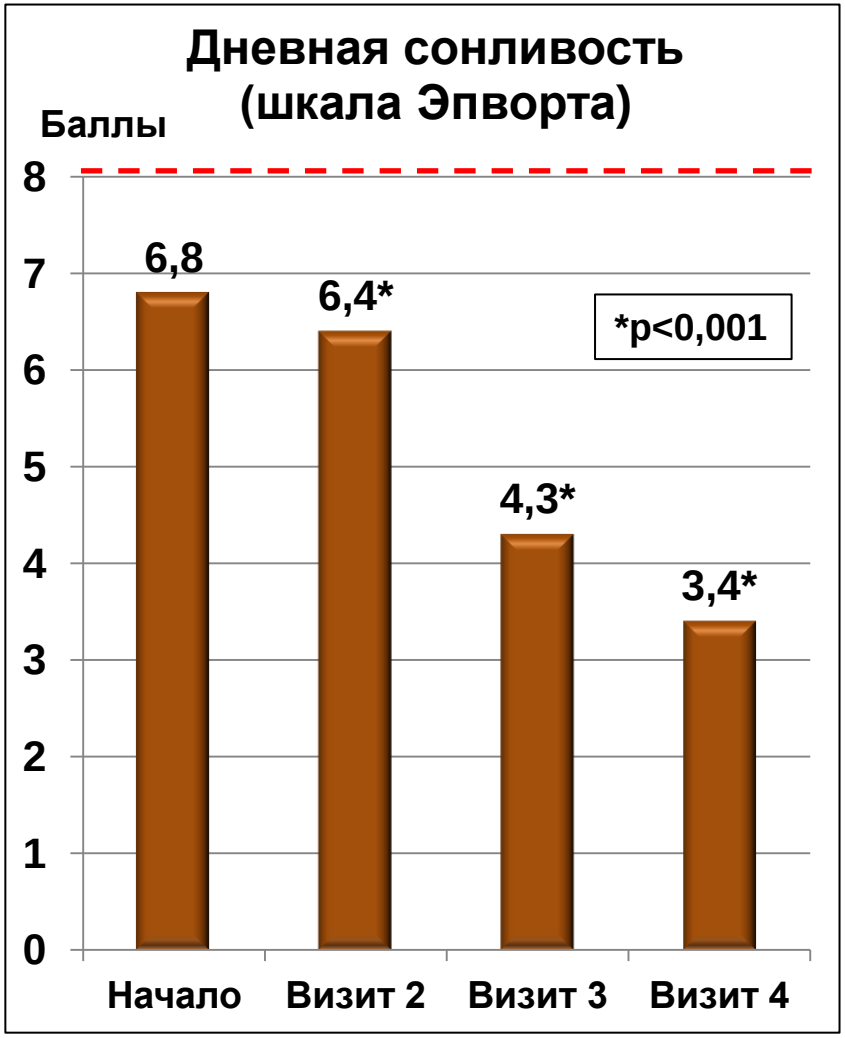
[1]Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева; [2]Городская наркологическая больница, Санкт-Петербург

- **45 амбулаторных пациентов**
  - **Возраст 20-64 лет**
  - **Воздержание от алкоголя ≥ 14 дней**
  - **Длительность АЗ 9,9±5,9 года**
  - **Жалобы на нарушения сна**
- **Мелаксен 3-6 мг в течение 3 нед.**
- **Блок методик:**
  - **АБОСХС, Эпворта, HAM-A, HAM-D, лаб.тесты и др.**

О.Ф.Ерышев с соавт. *ЖНиП им. С.С.Корсакова*, 2013;113;2:47-53.

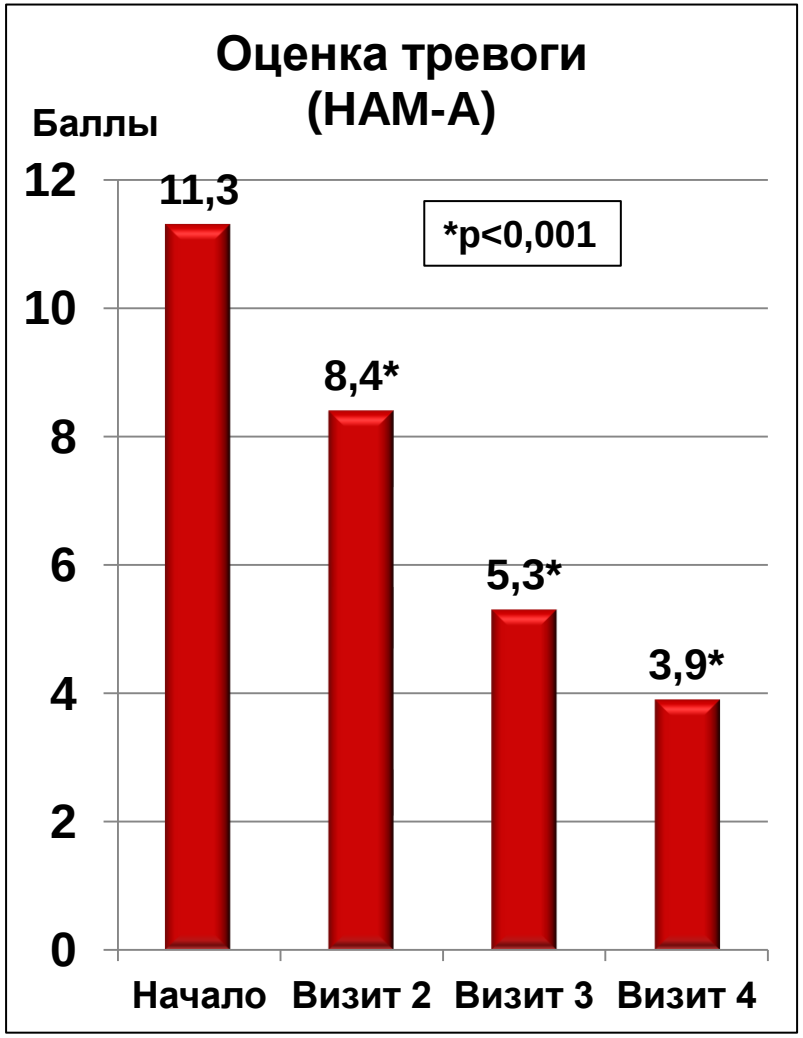
О.Ф.Ерышев с соавт., 2013: улучшение сна

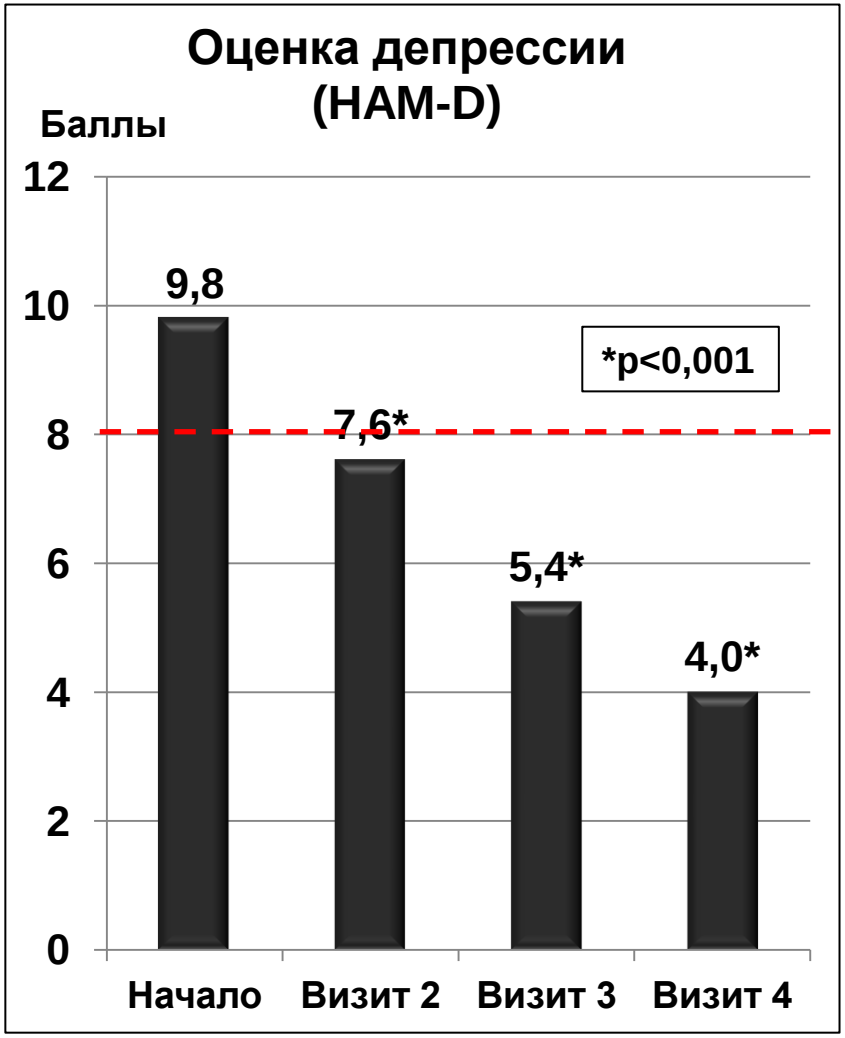




О.Ф.Ерышев с соавт. *ЖНиП им. С.С.Корсакова,* 2013;113;2:47-53.

О.Ф.Ерышев с соавт., 2013: тревога и депрессия





О.Ф.Ерышев с соавт. *ЖНиП им. С.С.Корсакова,* 2013;113;2:47-53.

О.Ф.Ерышев с соавт., 2013: выводы

Открытое и несравнительное исследование эффективности и безопасности мелаксена при лечении нарушений сна у пациентов с алкогольной зависимостью в период воздержания от употребления алкоголя

О.Ф. ЕРЫШЕВ[1]*, А.В. АНИПЧЕНКО[2], Н.Э. АНДРЕЕВА[2], Ф.В. АНДРИАНОВ[2]

[1]Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева; [2]Городская наркологическая больница, Санкт-Петербург

- **Терапия Мелаксеном в дозах 3 и 6 мг <u>эффективна:</u>**
  - **Начиная с Визита 2 (после недели приёма)**
  - **Снижает выраженность нарушений сна**
  - **Уменьшает дневную сонливость**
  - **Обладает умеренным антидепрессивным и противотревожным эффектом**

- **Терапия Мелаксеном в течение 3 нед. <u>безопасна:</u>**
  - **Ни один пациент не выбыл из-за серьёзного НЯ**
  - **Только преходящая утренняя сонливость у 3 пациентов**
  - **Возможный гепатопротективный эффект**

О.Ф.Ерышев с соавт. *ЖНиП им. С.С.Корсакова*, 2013;113;2:47-53.

Бензодиазепины vs мелатонин

Бензодиазепины	Мелатонин
Нефизиологический характер сна с утренней сонливостью	Физиологический сон, быстрое пробуждение
Вызывают привыкание и зависимость	Не вызывает привыкания и зависимости
Опасные лек.взаимодействия с ПАВ и алкоголем	Не выявлено опасных сочетаний с ПАВ и алкоголем
Риск передозировки вплоть до летального исхода	Риск передозировки минимален
Снижают когнитивные функции (Альцгеймер?)	Улучшает когнитивные функции
Rx (сильнодействующие!)	OTC

МЕЛАКСЕН®

- **В РФ с 1998 г.**

- **Синтетический мелатонин**
- **Показания:**
  - **адаптоген**
  - **снотворное средство**
- **Таблетки 3 мг (1-2 таб/сут)**
- **Приём за 30-40 мин. перед сном**
- **Производство: Юнифарм Инк. (США)**

Инструкция по медицинскому применению.

Частые вопросы

1. Как долго можно применять Мелаксен?
2. Есть ли риск утраты эндогенной секреции?
3. Есть ли лекарственные взаимодействия?
4. Можно ли применять в пожилом возрасте?
5. Есть ли разница в режиме приема у мужчин и женщин, у людей разных возрастов?

Заключение

Распутывающий клубок забот,

Сон: смерть дневных тревог, купель трудов,

Бальзам больной души; на пире жизни

Второе и сытнейшее из блюд…

Уильям Шекспир

Макбет

Спасибо за внимание!

Мелаксен®

Денис Игоревич
8 (906) 799-59-91
dr.burchakov@yandex.ru

МЕЛАКСЕН: вместо заключения

Мелаксен®:

- Препарат для лечения нарушений ритма «сон-бодрствование»
- Эффективность доказана клиническими исследованиями
- Обладает множественным действием
- Безопасный даже при длительном приёме (физиологичный)
- Отпуск без рецепта