

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ СНА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

А.Е. Каратеев., Д.Е. Каратеев., Е.Л. Лучихина., В.А. Насонова
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить эффективность мелатонина для коррекции нарушения сна у больных ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Проведено 3-х недельное рандомизированное контролируемое исследование мелатонина (МЕЛАКСЕН®, Юнифарм) в дозе 3 мг/сут (на ночь) у 20 больных РА, имевших нарушения сна. Контрольная группа (на плацебо) – 10 больных, сопоставимых по всем параметрам с основной. Оценивались действие препарата на проявления инсомнии, выраженные в баллах, а также его влияние на основные клинико-лабораторные показатели активности РА.

Результаты. У больных основной группы к концу исследования отмечалось улучшение качества сна по сравнению с исходным. Достоверно снизились частота таких симптомов инсомнии, как чувство неудовлетворенности ночным сном, сохранение усталости после сна и неприятных ощущений во время сна. Общий результат лечения мелаксеном оценен пациентом и врачом как улучшение или значительное улучшение в 47, 4–63, 2 % случаев. На фоне лечения мелаксеном отмечено также достоверное снижение длительности утренней скованности, числа припухших и болезненных суставов, интенсивности боли. Неудовлетворительная переносимость препарата выявлена лишь у 1 больной. В группе плацебо изменений показателей инсомнии и активности РА не наблюдалось.

Заключение. Мелатонин – эффективное, хорошо переносимое средство коррекции сомнологических нарушений у больных РА. Препарат проявил также способность уменьшать клиническую воспалительную активность основного заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, инсомния, мелатонин

Важнейшей задачей лечения больных с ревматоидным артритом (РА), помимо предупреждения прогрессирования болезни и развития осложнений, является медицинская и социальная реабилитация, коррекция функциональных нарушений, проведение комплекса терапевтических мероприятий, направленных на улучшение качества жизни.

Хронический болевой синдром, социальная дезадаптация вследствие функциональной недостаточности, приводят к проблемам, связанным с нарушениями жизнедеятельности человека, одной из которых является инсомния. Нарушения сна при РА могут быть обусловлены суставными болями и дискомфортом, но в развитии инсомнии также могут иметь значение специфические иммунные и нейроэндокринные нарушения, характерные для этой болезни. Так, имеются данные, что цитокины, гиперпродукция которых наблюдается при РА, могут способствовать развитию нарушений сна. С другой стороны, РА является заболеванием с четко выраженным циркадианным ритмом, в соответствии с которым пик воспалительной активности приходится на ранние утренние часы. Это определяет характерный для РА симптом утренней скованности, развитие которого может быть связано с нарушением суточного ритма синтеза кортизола корой надпочечников.

Коррекция инсомнии при РА прежде всего достигается противовоспалительной и анальгетической терапией, направленной на уменьшение выраженности суставного синдрома и снижение общей воспалительной активности. Однако, немаловажное значение, особенно у длительно страдающих и инвалидизированных больных РА, может иметь специфическое лечение бессонницы назначением снотворных средств. Как известно, в настоящее время с этой целью в клинической практике наиболее широко используются бензодиазепины, снотворное действие которых сопровож-

дается анксиолитическим и седативным влияниями. Это можно рассматривать как благоприятный эффект у больных с хроническим суставным синдромом. В то же время, бензодиазепины имеют ряд недостатков, таких как определенное последствие, которое может усиливать ощущение утренней скованности, изменение структуры сна, а при длительном использовании привыкание и т.д.

В последние годы большой интерес привлекает применение мелатонина в качестве снотворного средства. Гормон эпифиза мелатонин является одним из важнейших регуляторов естественного чередования периодов сна и бодрствования, как и формирования сезонных изменений основных функций человеческого организма. Имеющиеся экспериментальные и клинические данные позволяют использовать мелатонин для коррекции нарушения сна, а так же как адаптоген при нарушениях циркадианного ритма. Безусловным достоинством мелатонина является безопасность, а так же наличие антиоксидантного и гастропротективного действия. Для мелатонина не описано развития привыкания.

Все это делает весьма перспективным применение мелатонина у больных РА, для которого характерна четкая циркадная и сезонная динамика. Не менее важным представляется наличие у мелатонина гастропротективных свойств, поскольку при РА нередко развиваются НПВП-индуцированная гастропатия. Ранее мы провели короткое пилотное исследование эффективности мелатонина в комплексной терапии НПВП-индуцированных гастропатий у больных с РА, имевших нарушения сна. 10-ти больным РА (средний возраст $59,4 \pm 9,5$ лет), имевшим выявленные при ЭГДС небольшие (до 10 мм) язвы желудка, двенадцатиперстной кишки или множественные эрозии слизистой желудка, был назначен ранитидин 300 мг/сут в сочетании с мелатонином 3 мг/сут. Контрольную группу, сопоставимую по основным демографическим показателям и характеру противоревматической терапии, составили 10 больных РА, имевших аналогичную патологию ЖКТ, которые получали

только ранитидин 300 мг/сутки. Контроль лечения проводился через 2 недели. Одна больная из основной группы прекратила прием мелатонина из-за усугубления нарушений сна, одна больная из контрольной группы выпала из-под наблюдения. Среди оставшихся больных рубцевание язв и эпителизация эрозий были достигнуты в исследуемых группах у 88,8% и 45,5% соответственно ($p=0,043$, по χ^2). Интересно, что больные основной группы отмечали улучшение качества сна, а двое отметили выраженное снижение утренней скованности.

Цель исследования: изучить эффективность мелатонина для коррекции нарушения сна и в качестве адаптогена у больных с РА, а также его влияние на ряд клинических и лабораторных показателей, определяющих активность основного заболевания.

Материал и методы

Исследуемую группу составили 30 больных (27 жен, 3 муж, средний возраст $55,2 \pm 11,1$ лет) с достоверным по критериям АКР диагнозом РА. Критерием включения являлось наличие нарушений сна, субъективно определяемое пациентами. Критериями исключения были тяжелая сопутствующая патология, психические нарушения, прием седативных или снотворных препаратов на момент начала исследования.

Преобладали больные с серопозитивным РА, с умеренной степенью активности и выраженными функциональными нарушениями. У большинства (3/4) пациентов имелся эрозивный полиартрит. Системные проявления имелись у 23,3% больных. Из сопутствующих заболеваний чаще всего встречалась артериальная гипертензия (у 33,3% больных).

В соответствии с целью исследования были сформированы две группы больных. 1-ую группу ($n=20$) составили пациенты, получавшие мелатонин (МЕЛАКСЕН®, фирмы Юнифарм) в дозе 3 мг/сут однократно вечером за 1 час до предполагаемого засыпания. Такая дозировка и схема приема рекомендована фирмой-производителем при использовании препарата в качестве безрецептурного средства. 2-ю, контрольную группу, составили 10 больных, получавших плацебо. Рандомизация пациентов достигалась последовательным включением их в исследуемые группы.

В целом группы были сопоставимы по всем основным показателям. Однако в группе больных, получавших мелаксен, достоверно чаще встречался симптом сохранения усталости после сна, в группе плацебо - системные проявления болезни (ревматоидные узелки, дигитальные капилляриты, анемия).

Спектр препаратов, использованных для лечения РА и сопутствующих заболеваний был сходен в обеих группах. Это были как базисные, так и противовоспалительные лекарства, применяемые в стабильных дозах до начала лечения и в течение всего приема мелаксена или плацебо.

Обследование больных проводилось через 1 и 3 недели от начала лечения, а также контрольным визитом или звонком по телефону через 1 неделю после окончания лечения (всего 4 недели наблюдения).

Для оценки нарушений сна использована количественная шкала, представленная фирмой-производителем препарата и разработанная группой проф. А.М. Вейна. Она включает в себя оценку следующих субъективных симптомов: неудовлетворенность ночным сном (соответствует жалобе "не выспался"), трудности с засыпанием, ночные пробуждения, неприятные сновидения, неприятные ощущения во время сна (храп, двигательное возбуждение, судороги и др.), раннее просыпание, сохранение ощущения усталости после сна, дневная сонливость. Частота этих симптомов определялась больными по 4-х бальной шкале (0 - "нет", 1 - "иногда", 2 - "часто", 3 - "постоянно"). Эффективность терапии оценивалось по наличию симптомов в градации 2 и 3 балла до- и на фоне приема мелатонина или плацебо.

Для определения влияния мелатонина на основное за-

болевание оценивались длительность утренней скованности, число припухших и болезненных суставов, общее состояние пациента по ВАШ, выраженность боли по ВАШ, функциональные нарушения в повседневной жизни по шкале НАQ, общая оценка пациентом и врачом эффективности препарата по 5-бальной шкале, а также динамика анализов крови с определением гематологических и биохимических показателей, а также СОЭ и СРБ.

При статистической обработке количественные данные представлялись в виде $M \pm \delta$, использовались тесты χ^2 , Т-тест Стьюдента, тест Манн-Уитни, тест Вилкоксона.

Результаты

Закончили полный курс лечения 29 больных (96,7%). У одной пациентки из первой группы через 4-5 часов после приема мелаксена отмечалась головная боль, тошнота, бессонница, повышение АД до 150/100 мм рт. ст., в связи с чем на 3-й день приема препарат был отменен, после чего возникшие неблагоприятные симптомы купировались. Еще у одной пациентки периодически наблюдалась бессонница при приеме мелаксена согласно исходным рекомендациям, но после изменения схемы приема (рекомендовано принимать препарат в 18:00) сон стал лучше. В группе плацебо нежелательных реакций не наблюдалось.

Динамика основных симптомов, характеризующих инсомнию, через 3 недели лечения, представлена на табл. 1, из которой видно, что у большинства пациентов в группе мелаксена отмечалось улучшение качества сна по сравнению с исходными значениями, однако достоверно уменьшилась частота таких симптомов инсомнии, как чувство неудовлетворенности ночным сном, сохранение усталости после сна, неприятных ощущений во время сна. В контрольной группе практически не было отмечено изменений показателей инсомнии по сравнению с исходными значениями.

Динамика основных показателей, характеризующих активность заболевания, через 3 недели от начала терапии, представлена в табл. 2. В группе мелаксена достоверно снизились, по сравнению с показателями до начала лечения, длительность утренней скованности, число припухших и болезненных суставов, интенсивность боли. В группе плацебо динамика по сравнению с исходными значениями была недостоверной. Между исследуемыми группами достоверное отличие к третьей неделе лечения было отмечено лишь в отношении динамики утренней скованности, при этом ее длительность отличалась более чем в 2 раза ($64,2 \pm 72,7$ и $132,5 \pm 81,4$ мин соответственно).

Результаты лечения по оценке пациента и врача свидетельствовали, что на фоне лечения мелаксеном у 47,4-63,2% больных наблюдается улучшение или значительное улучшение состояния, в то время как на фоне приема плацебо улучшение не отмечалось ни в одном случае.

Обсуждение

Проведенное нами исследование является первым в мире опытом применения мелатонина у больных РА. Полученные данные показали, что мелаксен является эффективным средством для коррекции сомнологических нарушений, возникающих у больных РА, улучшающим качество сна и не вызывающим при этом сильного снотворного действия. Положительная динамика на фоне приема мелаксена отмечалась и в отношении практически всех симптомов инсомнии, однако статистическая значимость из-за небольших размеров исследуемой группы не была достоверна.

Наши результаты в целом соответствуют литературным данным. Так, исследования, проведенные в Сомнологическом центре МЗ РФ (руководитель - проф. А.М. Вейн), показали, что мелатонин является эффективным средством для лечения инсомнии, в том числе у больных, перенесших мозговую инсульт [9]. Обращают на себя внимание данные, посвященные исследованию эффективности мелатонина для коррекции нарушения сна у больных с фибромиалгией (Ханунов И.Г. и соавт., 1998 г.). При использовании мелак-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ СНА, ОТМЕЧАВШИХСЯ У ПАЦИЕНТОВ РА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ ДО - И ПОСЛЕ 3-Х НЕДЕЛЬНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ (в % от общего числа больных)

Симптомы	Группа мелаксена		Группа плацебо n=10	
	До лечения n=20	После лечения n=19	До лечения	После лечения
Неудовлетворенность ночным сном	75	26.3*	40	50
Проблемы с засыпанием	35	21.1	20	20
Ночные пробуждения	70	21.1	60	50
Ранние просыпания	45	31.6	30	20
Неприятные сновидения	10	10.5	20	20
Сохранение усталости после сна	50	26.3*	20	20
Дневная сонливость	30	15.8	30	30
Неприятные ощущения во время сна (храп, двигательное возбуждение)	70	42.1*	60	60

*) $p < 0.05$, (динамика по сравнению с показателями до лечения)

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АКТИВНОСТИ И ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ РА ДО - И ПОСЛЕ 3-Х НЕДЕЛЬНОГО КУРСА ЛЕЧЕНИЯ

Параметр	Группа мелаксена		Группа плацебо n=10	
	До лечения n=20	После лечения n=19	До лечения	После лечения
Утренняя скованность (мин)	94,5±91,68	64,2±72,7**	142,0±91,51	132,5±81,37
Число припухших суставов	4,75±1,92	3,6±1,95*	4,4±3,92	2,9±2,85
Число болезненных суставов	7,2±2,78	5,4±2,89**	6,7±3,27	5,8±1,99
СОЭ (мм/ч)	21,0±9,47	21,6±13,66	19,0±11,79	13,7±4,27
СРБ (мг/мл)	0,93±1,2	0,68±0,53	0,58±1,0	0,37±0,46
Оценка общего состояния пациентом (мм ВАШ)	50,63±18,9	45,16±16,8	60,25±24,33	55,63±27,1
Оценка боли пациентом (мм ВАШ)	53,89±19,43	45,05±16,97*	54,38±26,65	53,5±26,7
Индекс НАQ	1,13±0,8	1,09±0,73	1,14±0,7	1,3±0,89

*) $p < 0.05$ (динамика по сравнению с показателями до лечения)

**) $p < 0.01$ (динамика по сравнению с показателями до лечения)

сена в дозе 1,5 мг/сут было отмечено существенное субъективное и объективное (подтвержденное полисомнографической регистрацией) улучшение качества сна. Кроме того, прием мелаксена у больных с фибромиалгией способствовал уменьшению выраженности такого симптома заболевания, как уровень депрессии, и улучшению тонкой моторики рук [10]. Вероятно, существенно больший интерес представляют результаты нашего исследования, демонстрирующие влияние мелаксена не только на инсомнию, но и на основные клинические проявления РА, отражающие воспалительную активность болезни. У больных, получавших мелаксен, отмечалось достоверное (по сравнению с контрольной группой) уменьшение длительности утренней скованности. Этот симптом является наиболее характерным именно для РА, отражая особенности суточного ритма воспалительной активности. Хотя патогенез утренней скованности до настоящего времени остается неясным, однако можно думать о существенной роли нейроэндокринных нарушений. Пик синтеза провоспалительных цитокинов, таких как γ -ИФ, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6, а также оксида азота (NO), приходится при РА на ночные и ранние утренние часы. В связи с этим представляется весьма существенной роль мелатонина, способного оказывать влияние на клетки иммунного ответа - макрофаги и субпопуляции Т-лимфо-

цитов, осуществляющих выработку медиаторов воспаления и принимающих непосредственное участие в иммунопатологическом процессе.

Принципиальное значение в понимании роли мелатонина в циркадианных ритмах воспалительного процесса имеет факт наличия рецепторов к этому гормону на поверхности мембран ряда иммунокомпетентных клеток. Совпадение пиков концентрации мелатонина и синтеза провоспалительных медиаторов, возможность активации макрофагов и лимфоцитов в крови и синовиальной ткани на фоне повышения концентрации этого гормона позволили некоторым авторам рассматривать мелатонин как "провоспалительный" гормон, являющийся антагонистом кортизола [3]. Однако полученные нами результаты не подтверждают данную концепцию. Мелаксен не вызывал обострения РА, что само по себе может рассматриваться как важный итог исследования. Напротив, на фоне приема мелаксена отмечалось достоверное, по сравнению с исходным уровнем, уменьшение утренней скованности, числа припухших и болезненных суставов, интенсивности боли в суставах. Улучшение состояния больных подтверждается позитивной оценкой больными динамики своего состояния, что не было отмечено в группе плацебо. По нашему мнению положительная динамика симптомов РА может сви-

детельствовать о способности мелатонина потенцировать эффект противоревматических препаратов, а возможно, и уменьшать выраженность воспалительной активности.

По современным представлениям мелатонин выполняет регулирующую функцию, связанную с фотопериодичностью, влияя на активность различных клеток и гормональный фон. Возможно, экзогенный мелатонин по механизму обратной связи снижает синтез эндогенного мелатонина пинеалоцитами, и тем самым усиливает выработку и "сдвигает" по времени пик поступления в кровь гормонов, ответственных за активацию человеческого организма в утренние часы, в частности, кортизола. Увеличение концентрации кортизола, в свою очередь, способно снижать выраженность системной воспалительной реакции, пик которой приходится на ночные и ранние утренние часы.

По мнению С.И. Рапопорта и сотр. [2] при многих хронических заболеваниях, характеризующихся сезонными обострениями, имеются нарушения продукции мелатонина и естественные сезонные колебания его выработки, как например при развитии рецидивов язвенной болезни. Хорошие клинические результаты, полученные при использовании мелатонина в комплексной противовоспалительной терапии, могут рассматриваться как подтверждение данной концепции.

РА также является хроническим заболеванием с достаточно четко прослеживающимися сезонными обострениями. Имеются данные, что у больных с РА отмечается снижение уровня мелатонина по сравнению со здоровыми людьми [7], поэтому применение этого экзогенного гормо-

на может способствовать восстановлению гормонального баланса в организме, влияя на возникающие при РА нейроэндокринные нарушения.

Нельзя исключить, что и само улучшение ночного сна могло опосредованно повлиять на более позитивную субъективную оценку динамики различных симптомов заболевания на фоне продолжающейся противоревматической терапии.

Не менее важным результатом проведенного исследования следует считать и факт хорошей переносимости мелаксена. На фоне 3-х недельного приема этого препарата не отмечалось серьезных побочных эффектов практически у всех больных ни по клиническим, ни по лабораторным данным. Лишь у одной больной наблюдалось нарушение сна и эпизод подъема артериального давления, которые не потребовали специального лечения или отмены препарата.

Несомненно, полученные нами результаты должны рассматриваться как предварительные, однако они диктуют необходимость более глубокого изучения данного вопроса. Представляет интерес изучение динамики гормонального статуса больных с РА на фоне применения мелатонина, прежде всего в отношении изменения концентрации кортизола. Представляется также важным проведение более длительного и объемного, слепого, контролируемого исследования, направленного на конкретное изучение влияния мелатонина на активность РА, которое позволило бы в соответствии с жесткими требованиями доказательной медицины проверить полученные нами данные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романов А.И., Решетняк В.К. Сон и его нарушения. М., 2003 г
2. Мелатонин в норме и патологии. Под редакцией Комарова Ф.М., Рапопорта С.И., Малиновской Н.К., Анисимова В.Н., М., 2004.
3. Cutolo M., Serio B., Cravioito C., Pizzorni C., Sulli A. Circadian rhythms in RA. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 593-596
4. Sulli A., Maestroni G.J., Villaggio B., et al. Melatonin serum levels in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci., 2002, 966, 276-283
5. Maestroni G.J., Sulli A., Pizzorni C., et al. Melatonin in rheumatoid arthritis: synovial macrophages show melatonin receptors. Ann N Y Acad Sci., 2002, 966, 271-275
6. Petrovsky N, Harrison LC. The chronobiology of human cytokine production. Int. Rev. Immunol., 1998, 16, 635-649
7. West S.K., Oosthuizen J.M. Melatonin levels are decreased in rheumatoid arthritis. J Basic Clin Physiol Pharmacol., 1992, 3, 33-40 (abstr.)
8. Kryger J.M. Cytokines and sleep. Int. Arch. Allergy. Immunol., 1995, 106, 97-100
9. Drewes A.M., Svendsen L., Taagholt S.J. et al. Sleep in rheumatoid arthritis: a comparison with healthy subjects and studies of sleep/wake interactions. Br. J. Rheumatol., 1998, 37, 71-81
10. Drewes A.M. Pain and sleep disturbances with special reference to fibromyalgia and rheumatoid arthritis. Rheumatol., 1999, 38, 1035-1038
11. Bloom B.J., Owens J.A., McGuinn M. et al. Sleep and its relationship to pain, dysfunction, and disease activity in juvenile rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2002, 29, 169-173

Поступила 5.09.04

Abstract

A.E. Karateev, D.E. Karateev, E.L. Luchihina, V.A. Nassanova

The first experience of melatonin administration for correction of sleep disturbances in rheumatoid arthritis patients

Objective. To assess efficacy melatonin administered for correction of sleep disturbances in pts with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. 3-weeks randomized controlled study of melatonin (Melaxen, Unipharm) 3 mg/day (in the evening) in 20 RA pts with sleep disturbances was performed. Control placebo group included 10 pts comparable with study group. Effect of the drug on insomnia so as on the main clinical and laboratory indices of RA activity was scored.

Results. To the end of follow up study group pts showed improvement of sleep quality in comparison with initial. Frequency of such insomnia signs as feeling of dissatisfaction with night sleep, tiredness persistence after sleep and unpleasant feelings during sleep significantly decreased. The general result of treatment with melaxen was assessed by pt and doctor as improvement or significant improvement in 47.4-63.2% of cases. Morning stiffness, swollen and tender joint counts so as pain intensity significantly decreased during treatment. Improper drug tolerability was noted in only one pt. Signs of insomnia and RA activity did not change in placebo group.

Conclusion. Melatonin is an effective and safe drug for correction of sleep disturbances in RA pts. It also showed capacity to decrease inflammatory activity of RA.

Key words: *rheumatoid arthritis, insomnia, melatonin*