

# Мелатонин и его возможности в терапии хронической боли

Ю.М.Курганова<sup>✉</sup>, А.Б.Данилов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>✉</sup>j.kurganova@yandex.ru

**Цель исследования** – изучение обезболивающего действия мелатонина при хронической неспецифической боли в спине.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 178 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет с хронической неспецифической болью в нижней части спины при длительности боли более 3 мес и интенсивности более 3 баллов по визуальной аналоговой шкале. Пациенты были разделены на 6 групп, которые составили 3 пары сравнения – основная группа и группа сравнения. В 1-й паре больные основной группы (n=31) и группы сравнения (n=29) получали комбинированный препарат глюкозамина гидрохлорида 500 мг и хондроитина сульфата 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 1 мес, затем по 1 таблетке в течение 2 мес, дополнительно пациенты основной группы получали мелатонин (Мелаксен) 3 мг за 30–40 мин до сна. Во 2-й паре больные группы сравнения (n=30) принимали комбинированный препарат глюкозамина гидрохлорида 500 мг и хондроитина сульфата 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день и диклофенак в дозе 25 мг 2–3 раза в день, пациенты из основной группы (n=30) дополнительно принимали мелатонин (Мелаксен) по аналогичной применяемой в 1-й паре сравнения схеме. В 3-й паре больные основной группы (n=29) получали диклофенак в дозе 25 мг 3 раза в день и мелатонин (Мелаксен) по описанной выше схеме, пациенты из группы сравнения (n=29) получали только диклофенак. Длительность наблюдения в 1-й паре составила 3 мес, во 2 и 3-й парах – 1 мес.

**Результаты и заключение.** Были получены данные, демонстрирующие статистически достоверно более значительное снижение интенсивности боли при движении и в покое во всех основных группах, чем в группах сравнения. Сделан вывод, что добавление мелатонина к стандартной схеме лечения боли в спине повышает ее эффективность.

**Ключевые слова:** боль, хроническая боль, хроническая боль в спине, болевые синдромы, мелатонин.

**Для цитирования:** Курганова Ю.М., Данилов А.Б. Мелатонин и его возможности в терапии хронической боли. Consilium Medicum. 2017; 19 (9): 49–54. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.9.49-54

## Original research

### Melatonin and its possibilities in the therapy of chronic pain

Yu.M.Kurganova<sup>✉</sup>, A.B.Danilov

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

<sup>✉</sup>j.kurganova@yandex.ru

#### Abstract

The aim of the study was to examine the analgesic effect of melatonin in chronic nonspecific pain in the back.

**Materials and methods.** The study involved 178 patients aged 40 to 65 years with chronic nonspecific pain in the lower back with a duration of pain more than 3 months and an intensity of more than 3 points on a visual analog scale. Patients were divided into 6 groups, which comprised 3 pairs of comparison - the main group and the comparison group. In the 1st pair, the patients of the main group (n=31) and the comparison group (n=29) received a combined preparation of glucosamine hydrochloride 500 mg and chondroitin sulfate 500 mg 1 tablet 2 times a day for 1 month, then 1 tablet per day for 2 months, in addition, patients of the main group received melatonin (Melaxen) 3 mg for 30–40 minutes before bedtime. In the 2nd pair, the comparison groups (n=30) took a combined preparation of glucosamine hydrochloride 500 mg and chondroitin sulfate 500 mg 1 tablet 2 times a day and diclofenac 25 mg 2–3 times a day, patients from the main group (n=30) additionally received melatonin (Melaxen) according to the same scheme used in the first pair of comparison. In the third pair, patients of the main group (n=29) received diclofenac 25 mg 3 times a day and melatonin (Melaxen) as described above, patients from the comparison group (n=29) received only diclofenac. The duration of follow-up in the first pair was 3 months, in the 2nd and 3rd couples – 1 month.

**Results and conclusion.** Data obtained showed statistically significantly greater reduction in pain intensity during movement and at rest in all major groups than in comparison groups. It is concluded that the addition of melatonin to the standard treatment of back pain increases its effectiveness.

**Key words:** pain, chronic pain, chronic back pain, pain syndromes, melatonin.

**For citation:** Kurganova Yu.M., Danilov A.B. Melatonin and its possibilities in the therapy of chronic pain. Consilium Medicum. 2017; 19 (9): 49–54. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.9.49-54

#### Введение

Мелатонин – нейрогормон, вырабатываемый преимущественно эпифизом под влиянием суточного ритма свет/темнота через супрахиазмальные ядра. С момента открытия в 1958 г. американским ученым Аароном Лернером мелатонин представлял особый интерес для ученых и клиницистов во всем мире, возможности мелатонина изучаются до сих пор. Долгое время мелатонин считался исключительно веществом с хронобиологическим и сомногенным действием, он применялся и применяется для лечения нарушения биологических ритмов и для нормализации сна. Однако дальнейшее изучение молекулы продемонстрировало и другие возможности мелато-

нина. Так, оказалось, что мелатонин обладает антиоксидантным и онкостатическим действием [1–3], способен к иммуномодуляции [4], уменьшает выраженность тревоги и депрессии в экспериментальных и клинических работах [5, 6], а также способен оказывать анальгетическое действие.

Анальгетическая роль мелатонина была впервые описана в 1969 г., опубликовано большое количество экспериментальных и клинических работ, раскрывающих роль мелатонина в анальгезии [7]. С одной стороны, анальгетический эффект достигается за счет нормализации циркадианных ритмов, нарушенных при хронической боли, происходят улучшение качества сна и активация адаптив-

ных возможностей организма. С другой стороны, имеются данные об обособленном анальгетическом влиянии мелатонина, которое реализуется через мелатониновые рецепторы и ряд нейротрансмиттерных систем. До сих пор в полной мере механизмы анальгетического действия мелатонина не известны. Однако, по данным литературы, можно предположить вовлеченность различных нейротрансмиттерных систем, таких как ГАМК-рецепторы,  $\beta$ -эндорфиновые, опиоидные  $\mu$ -рецепторы, NO-аргининовый путь и посредством воздействия на собственные мелатониновые рецепторы [8]. Известно, что мелатонин, обладая липофильностью, способен легко проникать через гематоэнцефалический барьер, благодаря чему он способен влиять на процессы центральной регуляции боли. Вместе с тем существуют данные о периферическом противовоспалительном действии мелатонина, что наиболее вероятно связано с ингибированием циклооксигеназы 2-го типа и NO-синтазы [9].

### Мелатонин в моделях воспаления

Мелатонин продемонстрировал свою способность влиять как на острое, так и на хроническое воспаление в целом ряде экспериментальных исследований. В частности, при инъекции каррагинана крысам ноцицептивный ответ, гипералгезия и каррагинановый отек существенно подавлялись введением мелатонина, а при одномоментном введении индометацина и каррагинана мелатонин усиливал эффект индометацина [10]. Противовоспалительное действие мелатонина связано с уменьшением высвобождения провоспалительных простагландинов и подавлением интеграции полиморфноядерных лейкоцитов в месте воспаления посредством влияния на циклооксигеназу-2 и NO-синтазу [11]. Мелатонин в зависимости от дозы ингибирует вызванный глутаматом ноцицептивный ответ у мышей и приводит к частичному, но значительному снижению капсаицин-индуцированной боли [12].

### Мелатонин в моделях нейропатической боли

Мелатонин эффективен не только при ноцицептивной, но и при нейропатической боли. Введение мелатонина приводит к уменьшению интенсивности и продолжительности капсаицин-индуцированной вторичной механической аллодинии и гипералгезии, что препятствует развитию феномена центральной сенситизации [13]. В исследовании, проведенном на мышах, перевязка седалищного нерва приводила к возникновению боли, ассоциированной с механической аллодинией и температурной гипералгезией, при этом инъекции мелатонина в достаточно высоких дозах (120 мг/кг внутривенно) и 0,1 нмоль внутривенно приводили к увеличению болевого порога и уменьшению выраженности температурной гипералгезии. Был сделан вывод, что, вероятно все, в такой ответ были вовлечены NO-синтаза и опиоидные рецепторы [14]. Позднее в эксперименте на крысах с перерезанным L5–L6 спинальным нервом были доказаны антиаллодинические эффекты мелатонина, они предотвращались введением налтрексона (неселективный антагонист опиоидных рецепторов) и специфических антагонистов MT2-рецепторов (лизиндол и 4P-PDOT), что позволило выдвинуть гипотезу о связи антиноцицептивного действия мелатонина не только с опиоидными рецепторами, но и с собственными мелатониновыми MT2-рецепторами [15].

### Мелатонин при болевых синдромах.

#### Клинические данные

##### Мелатонин при головной боли

Роль мелатонина была описана при таких цефалгических синдромах, как мигрень, головная боль напряжения и кластерная головная боль. Оказалось, что уровень синтеза и секреции мелатонина у пациентов (определялся по

уровню основного метаболита мелатонина в моче), страдающих мигренью, ниже, чем у здоровых испытуемых, что свидетельствует о взаимосвязи между головной болью и мелатонином [16]. В клинических исследованиях добавление мелатонина к терапии мигрени уменьшало частоту, интенсивность и продолжительность приступа головной боли [17]. Подобная ситуация была продемонстрирована при кластерной головной боли – снижение уровня ночной секреции мелатонина у пациентов, которые страдают кластерной головной болью, по сравнению со здоровыми испытуемыми, и более низкий уровень мелатонина во время обострения по сравнению с ремиссией [18]. В клинических плацебо-контролируемых исследованиях мелатонин показал статистически значимое уменьшение выраженности болевого синдрома и урежение частоты приступов [19, 20]. Как и в отношении других типов головной боли, мелатонин продемонстрировал свою эффективность и при головной боли напряжения. В одном из клинических исследований мелатонин был использован в дозировке 3 мг перед сном в течение 3 мес. По истечении срока приема оказалось, что у 14 пациентов из 21 выраженность боли уменьшилась на 50% и более, из них у 4 пациентов совсем не возникало болевых приступов [21].

##### Мелатонин и фибромиалгия

Предполагается, что нарушение секреции мелатонина является частью патогенеза фибромиалгии. Концентрация ночного мелатонина в плазме и моче у пациентов с фибромиалгией значительно ниже, чем у здоровых людей [22]. В большом клиническом двойном слепом исследовании S.Hussain и соавт. приняла участие 101 пациентка с фибромиалгией. Производилась оценка эффективности различных доз мелатонина отдельно или в комбинации с флуоксетином. Были получены результаты, что на фоне лечения исключительно флуоксетином отмечалось уменьшение выраженности таких симптомов, как усталость, утренняя скованность, тревога и депрессия. Эффект от терапии изолированно мелатонином был ниже в отношении перечисленных симптомов, однако все равно оставался значительным и в отношении боли, и в отношении депрессии, тревоги и нарушений сна. Сочетание же мелатонина и флуоксетина позволило снизить тревогу, утомляемость и очень значительно уменьшить выраженность депрессивных симптомов, причем в группе, где доза мелатонина была больше, этот результат был более значительным [23]. В другом клиническом исследовании S.Zanette и соавт. в 2014 г. также представили результаты применения мелатонина у пациентов с фибромиалгией. В исследовании пациенты были разделены на 3 группы – принимающие amitriptilin 25 мг/сут, мелатонин 10 мг/сут и сочетание мелатонина и amitriptilina в указанных дозах. Исследование выполнялось в течение 6 нед. Оказалось, что комбинация мелатонин 10 мг + amitriptilin 25 мг и изолированный прием мелатонина более эффективны, чем amitriptilin в отношении боли, утренней скованности, дневной усталости, нарушений сна у пациентов с фибромиалгией [24].

##### Мелатонин и ревматоидный артрит

В последнее время активно обсуждается роль мелатонина в патогенезе ревматоидного артрита. Результаты исследований довольно противоречивы. С одной стороны, оказалось, что по сравнению со здоровыми людьми у пациентов с ревматоидным артритом уровень секреции мелатонина ночью значительно выше, утром уровень мелатонина в сыворотке крови выше у пациентов с более коротким анамнезом болезни [25]. Провоспалительные цитокины, такие как интерферон- $\gamma$ , интерлейкины (ИЛ)-1 и ИЛ-6, секретируются в периферической крови человека в ответ

на мелатониновую стимуляцию. Также имеются данные о том, что мелатонин выявляется в синовиальной жидкости у больных, страдающих ревматоидным артритом [26]. Эти исследования позволяют предположить, что мелатонин оказывает неблагоприятное влияние на ревматоидный артрит. С другой стороны, мелатонин ингибирует активность матрикса металлопротеиназы, которая играет ключевую роль в суставной деструкции у пациентов с ревматоидным артритом [27]. Перечисленное позволяет сделать вывод, что роль мелатонина в патогенезе ревматоидного артрита до сих пор не ясна и дальнейшее изучение данного вопроса призвано определить роль мелатонина в суставной деструкции.

### **Мелатонин и боль в спине**

Опираясь на мировой опыт использования мелатонина при хронических болевых синдромах, нами было инициировано открытое сравнительное исследование возможности мелатонина при боли в спине. В работу были включены 178 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет с хронической неспецифической болью в спине, критериями включения также явились длительность не менее 12 нед и интенсивность более 3 баллов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Все пациенты были разделены на 3 пары сравнения, каждая из которых состояла из основной группы и группы сравнения.

Первая пара включала основную группу (n=31) и группу сравнения (n=29), все пациенты получали комбинированный симптом-модифицирующий препарат – хондроитин сульфат (ХС) 500 мг и глюкозамина гидрохлорид (ГГ) 500 мг в таблетках по 1 таблетке 2 раза в день 1 мес, а затем 1 таблетку в день в течение следующих 2 мес. В основной группе пациенты дополнительно получали мелатонин (Мелаксен) 3 мг за 30–40 мин до сна. Лечение продолжалось 3 мес.

Вторая пара состояла из основной группы (n=30) и группы сравнения (n=30), все пациенты получали комбинированный препарат ХС 500 мг + ГГ 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день и диклофенак по 25 мг 2–3 раза в день. Больные основной группы дополнительно принимали мелатонин (Мелаксен) по 3 мг за 30–40 мин до сна. Лечение продолжалось 1 мес.

В третьей паре в основной группе было 29 пациентов и в группе сравнения – также 29 больных. Пациенты из основной группы получали диклофенак по 25 мг 3 раза в день и мелатонин (Мелаксен) в тех же режиме и дозировках, что и в двух других парах. Пациенты из группы сравнения получали монотерапию диклофенаком по 25 мг 3 раза в день. Длительность наблюдения составила 1 мес.

Кроме клинико-неврологического обследования (сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, общесоматический и традиционный неврологический осмотр) были использованы следующие методы оценки болевого синдрома: ВАШ, опросник на выявление нейропатического компонента боли rainDETECT, опросники на оценку влияния боли на качество жизни Роланда–Морриса и Освестри, помимо этого оценивались уровень тревоги и депрессивных проявлений, а также выраженность нарушений сна. Однако далее будет освещена часть работы, касающаяся именно полученных результатов об анальгетическом действии мелатонина при боли в спине. Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерной программы Stata 11.

### **Результаты исследования**

#### **Первая пара сравнения: ХС/ГГ – ХС/ГГ + мелатонин**

В 1-й паре сравнения пациенты наблюдались на 4 визитах – визит включения, два ежемесячных промежуточных визита и контрольный визит через 3 мес терапии. В основной группе было отмечено достоверно более быстрое (уже

через 1 мес) и выраженное снижение интенсивности боли, чем в группе сравнения ( $p<0,001$ ). Средняя интенсивность боли в покое по ВАШ в основной группе при 1-м визите (до начала терапии) составила  $4,29\pm 1,07$ , при 2-м визите (через 1 мес терапии) –  $1,84\pm 1,71$  балла (снижение на 57%), а к 4-му визиту –  $0,90\pm 1,12$  балла (снижение на 79% от исходного уровня). В группе сравнения интенсивность боли в покое по ВАШ при 1-м визите составила  $4,75\pm 1,24$ , при 2-м визите –  $3,93\pm 1,33$  балла (снижение интенсивности на 17%), а к 4-му визиту –  $2,25\pm 1,60$  балла (снижение на 47% от исходной). Различия между группами при 2, 3 и 4-м визитах были достоверными ( $p<0,001$ ). Средняя интенсивность боли при движении по ВАШ в основной группе при 1-м визите составила  $5,39\pm 1,17$ , при 2-м визите –  $2,52\pm 1,52$  балла (снижение на 53%), а к 4-му визиту –  $1,42\pm 1,28$  балла (снижение на 74% от исходного уровня). В группе сравнения интенсивность боли при движении по ВАШ при 1-м визите была  $6,04\pm 1,23$ , при 2-м визите –  $5,21\pm 1,42$  балла (снижение на 14%), а к 4-му визиту –  $3,04\pm 1,45$  балла (снижение на 50% от исходного уровня). Различия между группами были достоверными при 2, 3 и 4-м визитах ( $p<0,0001$ ). В отношении влияния боли на повседневную активность по опроснику Освестри статистически значимо происходило снижение среднего значения, начиная со 2-го визита ( $p<0,0001$ ). По данным опросника Роланда–Морриса, до лечения у 36% пациентов основной группы отмечались значения более 7 баллов, что свидетельствовало о выраженном нарушении жизнедеятельности. Достоверное снижение наблюдалось уже со 2-го визита, а к 4-му визиту у всех пациентов значения составили менее 7 баллов ( $p<0,001$ ).

#### **Вторая пара сравнения: ХС/ГГ + диклофенак – мелатонин + ХС/ГГ + диклофенак**

В случае 2-й пары пациенты наблюдались на 1-м визите (включения) и контрольном 2-м визите (через 1 мес терапии). В результате проведенной работы было показано, что в группе, где пациенты дополнительно получали мелатонин 3 мг, было отмечено достоверно более выраженное снижение интенсивности боли, чем в контрольной группе ( $p<0,0001$ ). Так, средняя интенсивность боли в покое по ВАШ в основной группе на 1-м визите (до начала терапии) составила  $4,47\pm 1,8$  балла, на 2-м визите (через 1 мес терапии) –  $0,93\pm 1,28$  балла (снижение интенсивности на 79%). В группе контроля средняя интенсивность боли в покое по ВАШ на 1-м визите составила  $4,83\pm 0,91$  балла, на 2-м визите –  $4,1\pm 1,49$  балла (снижение интенсивности на 15%). Средняя интенсивность боли при движении по ВАШ в основной группе при 1-м визите (до начала терапии) составляла  $5,7\pm 1,95$  балла, при 2-м визите –  $1,9\pm 1,32$  балла (снижение на 67%,  $p<0,0001$ ). В группе сравнения средняя интенсивность боли при движении по ВАШ при 1-м визите составляла  $6,3\pm 1,21$ , при 2-м визите –  $5,4\pm 1,13$  балла (снижение на 14%,  $p=0,004$ ). По опроснику Освестри в основной группе происходило более выраженное уменьшение влияния боли на повседневную активность при сопоставлении с группой сравнения. Так, в основной группе при 1-м визите средняя балльная оценка была  $25,27\pm 13,2$ , при 2-м визите –  $11,33\pm 7,89$  балла ( $p<0,0001$ ). В группе сравнения при 1-м визите средняя оценка была  $20,37\pm 7,29$ , при 2-м визите –  $19,7\pm 7,28$  балла ( $p=0,72$ ).

Внутри основной группы по опроснику Роланда–Морриса до лечения у 14 (47%) пациентов имелись значения, превышающие 7 баллов, что свидетельствовало о выраженном нарушении жизнедеятельности; ко 2-му визиту у всех пациентов значения оказались менее 7 баллов ( $p<0,0001$ ). По опроснику rainDETECT при 1-м визите у 4 (13%) пациентов значения оказались более 18 баллов, что указывало на наличие нейропатического компонента боли, а ко 2-му визиту только у 2 (7%) сохранялись значения более 18 баллов ( $p=0,02$ ).

### Третья пара сравнения: диклофенак – мелатонин + диклофенак

В последней паре сравнения было 2 визита – 1-й визит на момент включения в исследование и 2-й визит через 1 мес приема препаратов. В группе, где дополнительно пациенты получали Мелаксен, было отмечено достоверно более выраженное снижение интенсивности боли, чем в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ). Так, средняя интенсивность боли в покое по ВАШ в основной группе на 1-м визите (до начала терапии) составила  $5,14 \pm 1,41$ , на 2-м визите (через 1 мес терапии) –  $2,0 \pm 2,2$  балла (снижение интенсивности на 61%). В группе сравнения средняя интенсивность боли в покое по ВАШ на 1-м визите составила  $5,44 \pm 1,76$ , на 2-м визите –  $3,44 \pm 1,62$  балла (снижение интенсивности на 37%). Средняя интенсивность боли при движении по ВАШ в основной группе на 1-м визите (до начала терапии) составила  $6,86 \pm 1,79$  балла, на 2-м (через 1 мес) –  $2,57 \pm 2,41$  (снижение интенсивности на 63%),  $p \leq 0,05$ . В группе сравнения средняя интенсивность боли при движении по ВАШ на 1-м визите составила  $6,44 \pm 1,54$  балла, на 2-м визите –  $4,56 \pm 1,76$  (снижение интенсивности на 29%),  $p \leq 0,05$ .

### Обсуждение

Мелатонин, зарекомендовавший себя как вещество с анальгетической активностью при целом ряде хронических болевых синдромов, продемонстрировал в ходе проведенной работы способность снижать интенсивность боли как в покое, так и при движении в случае боли в спине при добавлении к стандартной терапии этого патологического состояния. Уже накоплено достаточное много данных, указывающих на его комплексный механизм действия при болях [28]. В настоящее время уже не представляют сомнений и собственные анальгетические возможности мелатонина, которые реализуются через ряд нейротрансмиттерных систем и путем взаимодействия с собственными мелатониновыми рецепторами [28]. Тот факт, что мембранные мелатониновые рецепторы вовлечены в реализацию анальгетического действия мелатонина, отчасти подтверждается особенностями их локализации, MT1 и MT2 мелатониновые рецепторы определяются в структурах центральной нервной системы, которые участвуют в ноцицептивной передаче. Так, MT1 и MT2 представлены в таламусе, гипоталамусе, передней доле гипофиза, задних рогах спинного мозга, спинотригеминальном пути и в ядрах тройничного нерва. mPNC и белок MT1- и MT2-рецепторов мелатонина были обнаружены в нейронах второго порядка в задних рогах спинного мозга. Именно анатомическое распределение мембранных рецепторов мелатонина в сенсорных нейронах и спинном мозге подтверждает участие этого гормона в ноцицептивной передаче. В экспериментальных работах при введении лизиндола, который является по своей структуре антагонистом к мелатониновым рецепторам MT1 и MT2 или веществ 4-P-PODТ/K-185, селективных ингибиторов MT2-рецепторов, происходит уменьшение выраженности антиноцицептивного эффекта. Многочисленные работы доказали, что мелатонин обладает сложным анальгетическим действием, которое, однако, преимущественно основывается на ингибции спинальной ноцицепции [8]. По данным ряда экспериментальных работ, было определено, что анальгетический эффект мелатонина по крайней мере частично обусловлен активацией калиевых каналов. А именно на клеточном уровне мелатонин активирует G-белок парных каналов Kir3, что, в свою очередь, ингибирует серию потенциалов действия в нейронах. В клетках мозжечка, супрахиазмальном ядре и некоторых других зонах нервной системы мелатонин активизирует выход ионов  $K^+$  [29]. Кроме этого мелатонин способен ингибировать вход  $Ca^{2+}$  внутрь нейронов задних спинальных ганглиев. Это происходит путем блокирования  $Ca^{2+}$ -каналов и, как следствие, уменьшения

внутриклеточной концентрации свободного  $Ca^{2+}$  [30]. Весьма интересно то, что габапентин, широко применяемый для лечения нейропатической боли, имеет аналогичный механизм действия. Также существуют все основания полагать, что центральные эффекты мелатонина включают облегчение ГАМКергической передачи путем модуляции ГАМК-рецепторов [8]. Эпифиз имеет афферентные связи с супрахиазмальным ядром, которое связывается с субпаравентрикулярной зоной и дорсомедиальным ядром. Нейроны супрахиазмального ядра способны обеспечивать одновременно и возбуждение, и торможение паравентрикулярного ядра и вентролатерального преоптического ядра (эти механизмы опосредованы соответственно глутаматом и  $\gamma$ -аминомасляной кислотой – ГАМК) [8]. Мелатонин ингибирует серию потенциалов действия в нейронах супрахиазмального ядра, что может привести либо к потере торможения (и, как следствие, к увеличению возбуждения тех структур, которые получают иннервацию от супрахиазмального ядра) или потере возбуждения (что приводит к торможению). Кроме того, вполне возможно, что мелатонин способен модулировать функции ГАМК-рецепторов [8]. В экспериментальной работе на крысах было продемонстрировано, что мелатонин увеличивает сродство ГАМК к рецепторам в головном мозге [31]. Известно, что сам мелатонин и его аналоги способны связываться с ГАМК-рецепторами. Кроме того, мелатонин также увеличивает концентрацию ГАМК на 50% [32]. Таким образом, обобщая полученные данные, можно предполагать, что существует значимая взаимосвязь между мелатониновой и ГАМКергической системами, и некоторые из нейрофармакологических эффектов мелатонина (в том числе его гипнотическая активность), по всей видимости, опосредованы через ГАМК-рецепторы и могут быть заблокированы применением ГАМК-антагонистов.

Таким образом, анальгетический эффект мелатонина хотя и не вызывает сомнений, представляется сложным и мультифокусным процессом и требует дальнейшего изучения. Вместе с тем в терапии боли чрезвычайно важными остаются вопросы безопасности использования препаратов. Зачастую эффективность лекарственного средства напрямую коррелирует с высоким риском развития нежелательных эффектов, что затрудняет использование целого ряда препаратов для лечения боли в спине. Особенно актуальным этот вопрос становится тогда, когда речь идет о выборе препарата пожилому пациенту, или при наличии сопутствующей патологии у больного. В этом отношении мелатонин имеет ряд преимуществ. По данным литературы, при краткосрочном применении мелатонина (менее 3 мес) побочных явлений обычно не наблюдается. Кроме того, в экспериментальных работах даже превышение дозы в несколько тысяч раз не вызывало признаков интоксикации. Такие данные позволяют предполагать, что мелатонин действительно обладает высоким профилем безопасности. В нашей работе не было зафиксировано ни одного нежелательного явления на протяжении всего исследования. В случае применения Мелаксена у пожилого пациента возникает еще одно неоспоримое преимущество – известно, что синтез и секреция мелатонина с возрастом существенно снижаются, с чем ряд ученых связывают нарушения сна, возникающие у пожилых людей. Таким образом, применение мелатонина у пожилого пациента, страдающего болью в спине, позволяет восполнить этот дефицит.

Учитывая изложенные свойства мелатонина (Мелаксена), получившие подтверждение и в литературе, и в данной работе, а также принимая во внимание хорошую переносимость препарата и низкий уровень встречаемости нежелательных реакций, его можно рассматривать как высокоэффективный и безопасный препарат для применения в комплексной терапии хронических болевых синдромов.

## Литература/References

- Karbownik M, Lewinski A, Reiter RJ. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 735–53.
- Manev H, Uz T, Qu T. Early upregulation of hippocampal 5-lipoxygenase following systemic administration of kainate to rats. *Rest Neurol Neurosci* 1998; 12: 81–5.
- Storr M, Koppitz P, Sibaev A et al. Melatonin reduces non-adrenergic, non-cholinergic relaxant neurotransmission by inhibition of nitric oxide synthase activity in the gastrointestinal tract of rodents in vitro. *J Pineal Res* 2002; 33: 101–8.
- Maestroni GJ, Conti A, Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity. Circadian synthesis and release of melatonin modulates the antibody response and antagonizes the immunosuppressive effect of corticosterone. *J Neuroimmunol* 1986; 13: 19–30.
- Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A. Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatoninergic agonist and selective 5HT<sub>2C</sub> receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders. *Encephale* 2002; 28: 356–62.
- Olie P, Emsley R. Confirmed clinical efficacy of agomelatine (25–50 mg) in major depression; two randomized, double-blind controlled studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15 (Suppl. 3): S416.
- Morris RW, Lutsch EF. Daily susceptibility rhythm to morphine analgesia. *J Pharm Sci* 1969; 58 (3): 374–6.
- Wilhelmsen M, Amirian I, Reiter RJ et al. Analgesic effects of melatonin: review of current evidence from experimental and clinical studies. *J Pineal Res* 2011; 51 (3): 270–7.
- Mayo JC, Sainz RM, Tan DX et al. Anti-Inflammatory Actions of Melatonin and Its Metabolites, N1-Acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-Acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in Macrophages. *J Neuroimmunol* 2005; 165: 139–49.
- El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baioumy AR et al. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacol Res* 2002; 46 (3): 235–43.
- Bilici D, Akpinar E, Kiziltunc A. Protective effect of melatonin in carrageenan-induced acute local inflammation. *Pharm Res* 2002; 46 (2): 133–9.
- Mantovani M1, Pértille R, Calixto JB et al. Melatonin exerts an antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors and the L-arginine-nitric oxide pathway. *Neurosci Lett* 2003; 343 (1): 1–4.
- Tu Y, Sun RQ, Willis WD. Effects of intrathecal injections of melatonin analogs on capsaicin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia in rats. *Pain* 2004; 109 (3): 340–50.
- Ulugol A, Dokmeci D, Guray G et al. Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sci* 2006; 78 (14): 1592–7.
- Ambriz-Tututi, Granados-Soto V. Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT<sub>2</sub> and opioid receptors. *Pain* 2007; 132 (3): 273–80.
- Masruha MR, de Sousa Vieira DS, Minett TS et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. *J Headache Pain* 2008; 9: 221–4.
- Peres MF, Zukerman E, da Cunha Tanuri F et al. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology* 2004; 63: 757.
- Peres MFP, Masruha MR, Zukerman E et al. Potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15 (4): 367–75.
- Leone M, D'Amico D, Moschiano F et al. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia* 1996; 16: 494–6.
- Peres MFP, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 993–5.
- Miano S, Parisi P, Pellicci A et al. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neuro Sci* 2008; 29 (4): 285–7.
- Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Rojdmars S. Fibromyalgia – a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 179–83.
- Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res* 2011; 50: 267–71.
- Zanette S, Vercelino R, Laste G et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014.
- Afkhamizadeh M, Sahebari M, Seyyed-Hoseini SR. Morning melatonin serum values do not correlate with disease activity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 2014.
- Cutolo M, Maestroni GJM, Otsa K et al. Circadian melatonin and cortisol levels in rheumatoid arthritis patients in winter time: a north and south Europe comparison. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 2: 212–6.
- Rudra DS, Pal U, Maiti NC et al. Melatonin inhibits matrix metalloproteinase-9 activity by binding to its active site. *J Pineal Res* 2013; 54 (4): 398–405.
- Данилов А.Б. Типы и патофизиологические механизмы боли – значение для клинической практики. *Manage pain*. 2014; 1: 4–8. / Danilov A.B. Типы и патофизиологические механизмы боли – значение для клинической практики. *Manage pain*. 2014; 1: 4–8. [in Russian]
- Wang LM, Suthana NA, Chaudhury D et al. Melatonin inhibits hippocampal long-term potentiation. *Eur J Neur* 2005; 22 (9): 2231–7.
- Ayar A, Duncan JM, Ozcan M, Kelestimur H. Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neur Letters* 2001; 313 (1–2): 73–7.
- Coloma FM, Niles LP. Melatonin enhancement of [3H]-c-aminobutyric acid and [3H]muscimol binding in rat brain. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 1271–4.
- Xu F, Li JC, Ma KC et al. Effects of melatonin on hypothalamic gamma-aminobutyric acid, aspartic acid, glutamic acid, beta-endorphin and serotonin levels in male mice. *Biol Signals* 1995; 4: 225–23.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Курганова Юлия Михайловна – канд. мед. наук, аспирант каф. нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: j.kurganova@yandex.ru  
 Данилов Андрей Борисович – д-р мед. наук, проф. каф. нервных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»