

Ефективність і безпеку застосування снодійних препаратів різних груп

Р.Г. Редькин

ГУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», г. Харків

Резюме. В статті представлені результати обзорного дослідження застосування препаратів різних груп, які можуть застосовуватися в клінічній практиці для нормалізації сну.

Ключові слова: клінічна практика, нормалізація, сон, Левана ІС®

Сон є одним із проявів так званих інтегральних функцій ЦНС. Оскільки ендogenous ритми ЦНС лише приблизно відповідають суточному ритму, їх і назвали циркадианними (околосуточними) від латинського *circadianni* – *circus* – коло і *dies* – день. Грецьке слово *hypnos* означає сон, тому лікарські засоби, здатні викликати сон, називають гіпнотиками або снодійними засобами. Порушення сну можуть бути первинним проявом певних патологій, але часто виникають коморбідно з іншими патологічними проявами (наприклад, болівим синдромом) або психічними розладами (наприклад, тривогою і/або депресією).

Клінічне визначення інсомнії

Нормальний сон має наступні стадії: дремота (I стадія становить 5%), фаза повільного сну (ФМС), яка складається з поверхневого сну (II стадія – 50%) і глибокого сну (III і IV стадії – 20%); фаза швидкого сну (ФБС), або парадоксальна, або REM-фаза (25%).

Найбільш важливі стадії сну – глибокий сон і REM-фаза. Діаграма (рис. 1) показує зменшення (%) частки REM-фази з віком, за Н.Р. Roffwarg і співавт. [1].

Глибокий сон або дельта-сон, при якому на електроенцефалограмі (ЕЕГ) реєструються δ -хвилі, виконує анаболічну функцію: в організмі виробляються пролактин, мелатонін, соматотропний гормон, відбувається накоплення фосфатергічних зв'язей, відбувається завантаження довготривалої пам'яті. Порушення цієї стадії сну призводить

до розвитку апатії, депресії, зниження пам'яті і уваги, погіршенню запам'ятовування інформації. В REM-фазі відбувається переробка отриманої за день інформації і побудова програми на майбутнє, адаптація до стресів, психологічна захист. Порушення цієї фази сну супроводжується розвитком невротів. З віком архітектура сну перебудовується і частка REM-фази в загальній структурі сну поступово зменшується (рис. 1).

В Руководстві по діагностиці і статистиці психічних розладів (DSM-4) інсомнія визначається як дефіцит якості і кількості сну, необхідних для нормальної денної діяльності. В МКБ-10 група захворювань, таких як інсомнія, гіперсомнія і порушення ритму сну визначаються як «первинно психогенні стани з емоційно-обумовленим порушенням якості, тривалості або ритму сну» [2].

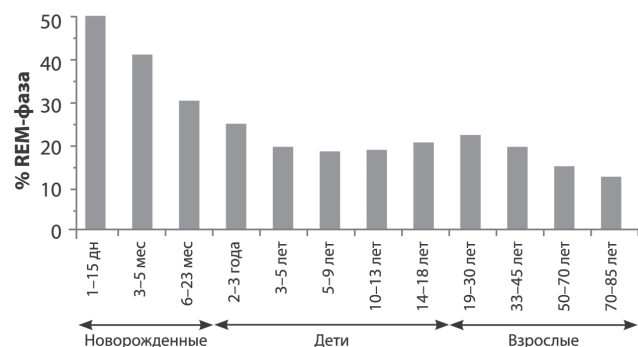


Рисунок 1 Довготривалість REM-фази в залежності від віку

Характерним для інсомнії являється трудність засипання, часті спонтанні пробудження, зменшення тривалості сну і погіршення його якості. Наслідками поганої сну є низька повсякденна активність пацієнта, незважаючи на збережену можливість сну і сприятливі для нього умови [3, 4].

Існує чіткий діагностичний критерій – «маркер інсомнії»: затримка в настанні сну більше ніж на 30 хв (збільшення часу засипання) і ефективність сну – менше 85%. Ефективність сну обчислюється, як відношення часу сну до всього часу перебування в ліжку. Однак в клінічній практиці найбільш важливим залишається суб'єктивне враження пацієнта про якість і кількість свого сну. По клінічним критеріям інсомнії розділяють на транзиторну (триває менше однієї тижня), короткочасну (продовжується від однієї до чотирьох тижнів) і хронічну [5].

Хронічна інсомнія – розлад сну тривалістю більше одного місяця, поширений у 10–15% населення, частіше розвивається у жінок старшого віку, літніх людей і пацієнтів з хронічними соматичними або психічними порушеннями [6].

Зазвичай хронічна інсомнія розвивається після декількох епізодів гострої, особливо у передрапортованих осіб. Розлади сну стають хронічними, коли існують передрапортовуючі психічні і поведінкові фактори, такі як тривога, безсоння, спотворені уявлення про «хороший сон». Характерними наслідками хронічної інсомнії є: тривале існування втоми, часті розлади настрою, проблеми міжособистісних стосунків, «незвичайні труднощі» виконання професійної роботи, зменшене якість життя [7].

Для встановлення діагнозу важливим є ретельне збирання анамнезу захворювання. Це дозволить правильно встановити причини інсомнії, визначити шлях подальшої корекції.

Звичайно корисним є заповнення па-

цієнтом щоденника «бодрствование/сон» з реєстрацією в ньому часу засипання і пробудження впродовж чотирьох тижнів. Полісомнографія (ночне дослідження сну) в таких випадках не потрібна. Тем не менше, полісомнографія як найважливіша діагностична процедура буде необхідною для проведення у пацієнтів з інсомнією при підозрі на наявність у них розладів дихання в період сну (синдром обструктивного апноє сну), порушень рухової активності в період сну (синдром періодичного руху кінцівок) або при відсутності ефекту від медикаментозної терапії [8, 9].

Відповідно до причинного фактора інсомнії класифікують на первинну і вторинну (табл. 1).

На сьогоднішній день не існує неоспоримої лікувальної доктрини інсомнії. Однак повсюдно визнано, що основними способами корекції розладів сну є поведінкова психотерапія і фармакологічне лікування.

Фармакотерапія інсомнії

Вибір снодійного лікувального засобу (ЛЗ) слід робити з урахуванням причин і характеру порушень сну, а також властивостей препарату (наприклад, тривалості дії). Короткодіючий препарат майже не викликає кумуляції, але сон може бути пролонгованим недостатньо. Засоби, що володіють снодійно-седативним дією, розділяють на декілька груп:

1. Непрямі снодійні (броміди, спирти, алдегіди, сульфони).
2. Прямі снодійні (барбітурати, амідні і уреїди карбонових кислот, пиперидиндіони, хіназолини, [1,4]-бензодіазепіни, небензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів – пірроло[3,4-*b*]піразини, піразоло[1,5-*a*]піримідини, імідазо[1,2-*a*]піримідини).
3. Похідні різних структур, що володіють снодійно-седативним дією (алкалоїди, агоністи мелатонінових рецепторів, трициклічні антидепресанти, нейролептики).
4. Седативні і снодійні ЛЗ природного походження.

Таблиця 1 Класифікація інсомнії

| Первинна інсомнія | Вторинна інсомнія |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Ідіопатична інсомнія – інсомнія нез'ясованої причини, виникає в дитинстві або підлітковому віці з регулярно повторюваними епізодами. - Психіофізіологічна інсомнія – адаптаційна інсомнія, викликана поганими умовами для сну з формуванням порочного кола небажаних психіофізіологічних реакцій і частими пробудженнями в період сну. - Парадоксальна інсомнія – «інсомнія невідповідності», характеризується суттєвим невідповідним між власними відчуттями пацієнта про якість і кількість сну і реальними даними в ході проведення полісомнографії. | <ul style="list-style-type: none"> - Індуцирована інсомнія – інсомнія, викликана активними психологічними стресами або неврологічним розладом. - Інсомнія неправильної гігієни сну – «інсомнія неправильного образу життя», викликана штучним порушенням режиму бодрствование/сон. - Інсомнія психічних розладів – інсомнія в активний період психічних захворювань (наприклад, тривожні стани, депресія). - Інсомнія вживання – інсомнія при прийомі/випусканні лікувального препарату або вживанні алкоголю, кофеїну. |

Непрямые гипнотики сегодня практически не применяются – это исторический аспект фармакологии.

Общей чертой всех перечисленных выше средств является способность в той или иной мере вызывать угнетение ЦНС и приводить к нормализации процессы анализа и синтеза. Группа прямых гипнотиков также объединяет разнообразные по строению и механизмам действия препараты, ряд из которых (например, уреиды, амиды карбоновых кислот и барбитураты, хиназолины) утрачивают свое значение как монопрепараты ввиду малой терапевтической широты и набора побочных явлений [10].

По доступности для самостоятельного использования пациентом лекарственные средства этой группы подразделяются на препараты рецептурного и безрецептурного отпуска. К препаратам рецептурного отпуска относят группу бензодиазепинов, непрямых агонистов бензодиазепиновых рецепторов и антидепрессантов с седативным действием. Эта группа остается наиболее актуальной в современной фармакотерапии инсомнии. Среди снотворных средств выделяются препараты с коротким (менее 5 ч), средним (5-15 ч) и длительным (более 15 ч) периодом полувыведения. Так, группу бензодиазепинов составляют препараты длительного, среднего и короткого периода полувыведения, тогда как непрямые агонисты бензодиазепиновых рецепторов включают в себя только лекарственные средства короткого и ультракороткого периода полувыведения.

Снотворные препараты – агонисты бензодиазепиновых (БД) рецепторов: бензодиазепины.

Прямые гипнотики из группы [1,4]-бензодиазепинов оказывают воздействие через ГАМКА/бензодиазепиновые 1 и 2 рецепторы (БД1 и БД2), открывая хлорные каналы ГАМКА-ергического комплекса постсинаптической мембраны нейронов для ионов Cl⁻ (рис. 2). Снотворный эффект [1,4]-бензодиазепинов связывают с тропностью их молекул к БД1-рецепторам. При этом [1,4]-бензодиазепины не связываются с ГАМКС-рецепторным комплексом. Непрямые агонисты бензодиазепиновых рецепторов воздействуют аналогично, но отличаются другой степенью сродства к БД1-рецептору [11].

Все производные [1,4]-бензодиазепинов обладают общими чертами фармакологического действия, в той или иной мере сочетают в своей фармакодинамике транквилизирующее, анксиолитическое, миорелаксантное (мышечнорасслабляющее), противосудорожное и снотворное действие. Однако для [1,4]-бензодиазепинов, отнесенных к группе снотворных, гипно-седативное действие является наиболее выраженным. По длительности гипно-седативного эффекта [1,4]-бензодиазепины разделяют на следующие группы: короткого периода – 2-10 ч (оксазепам, триазолам, темазепам), среднего – 10-15 ч (альпразолам, бротизолам, бромазепам, лоразепам) и длительного периода действия – 20-30 ч (нитразепам, флуразепам, квазепам, диа-

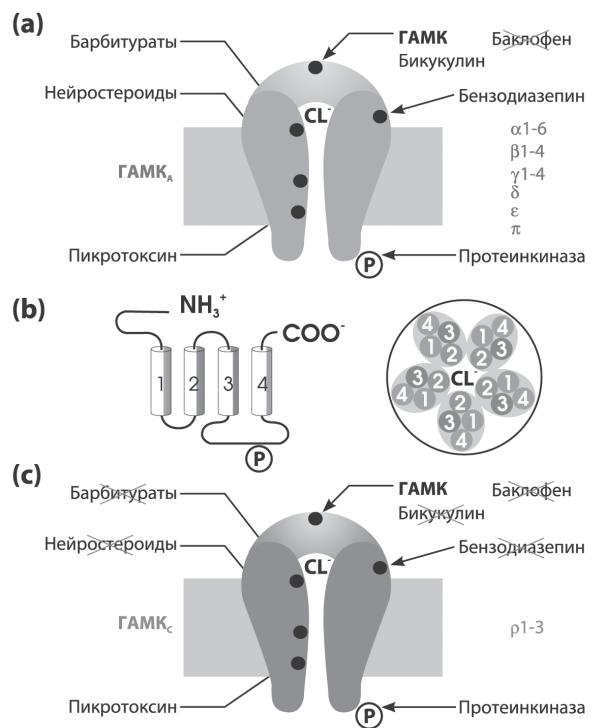


Рисунок 2 Схема участков связывания различных препаратов с ГАМКА и ГАМКС рецепторным комплексом. Гипно-седативные препараты не связываются с ГАМКС рецепторным комплексом, адаптировано по С. Gottesmann [12]

зепам) [13]. Часть [1,4]-бензодиазепинов отнесена к группе транквилизаторов, противосудорожных препаратов, и лишь некоторые представители этого класса применяются как снотворные средства, что обусловлено определенными критериями: 1) фармакодинамический профиль; 2) фармакокинетические параметры.

Исследования, проведенные в НТК «Физико-химический институт им. А.В. Богатского Национальной академии наук Украины», по синтезу и изучению этой группы [1,4]-бензодиазепинов привели к созданию нового снотворного препарата – моно-[7-бром-2-оксо-5-(2-хлорфенил)-2,3-дигидро-1 Н-бензо [1,4] диазепин-3-ил] сукцината, зарегистрированного и выпускаемого фармацевтической компанией ОДО «ИнтерХим» под названием Левана® IC, в форме таблеток по 0,5 мг, 1 мг и 2 мг. Молекула Левана® IC содержит атом брома в 7-положении [1,4]-бензодиазепиновой системы и атом хлора в о-положении 1-фенильного радикала, однако отличается наличием 3-ОН-группы, ацилированной остатком янтарной кислоты. За счет этого молекула Левана® IC имеет высокую биодоступность (около 80%) и относится к препаратам со средним периодом полувыведения (T_{1/2} – 10-14 ч). Левана® IC является пролекарством: всасываясь в кишечнике препарат гидролизует тканевыми ферментами (рис. 3) с образованием активного 3-ОН метаболита

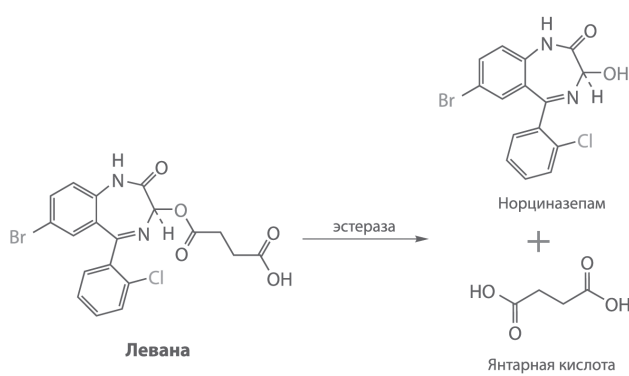


Рисунок 3 Механизм биотрансформации Левана® IC в активный метаболит

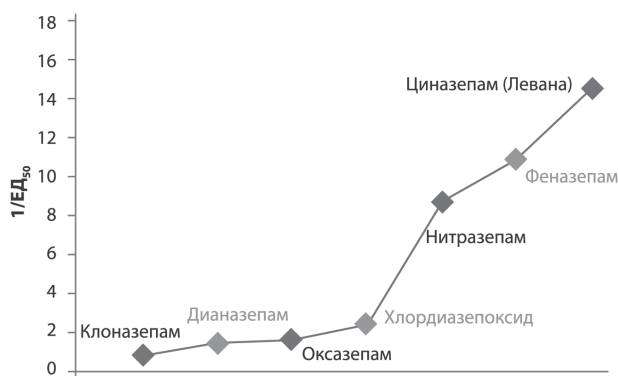


Рисунок 4 Сравнительная снотворная активность препаратов бензодиазепинового ряда по показателю 1/ED₅₀ (тест потенцирования гексеналового сна у мышей) по Т.А. Ворониной (НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН, Москва, Россия) [23]

та (норциназепам) и янтарной кислоты [14]. Левана® IC за счет полярного остатка янтарной кислоты хорошо растворяется в плазме крови, не связываясь с белками, что обеспечивает отсутствие кумулятивного эффекта [15].

В результате ряда исследований в НИИ фармакологии РАМН (г. Москва) и ГУ «Институт фармакологии и токсикологии АМН Украины» было установлено, что действующее вещество Левана® IC является не токсичным, не кумулирует даже при длительном применении. За счет модификации структуры исследователям удалось создать препарат, отвечающий требованиям современного снотворного средства. Так, Левана® IC, в отличие от препаратов короткого действия, обеспечивает полноценный 8-часовой сон, однако при этом не вызывает дневной сонливости. Особенностью снотворного действия Левана® IC является способность увеличивать продолжительность не только медленноволнового, но и парадоксального сна (REM-фазы) при неизменном количестве его эпизодов, что делает снотворный эффект препарата физиологичным.

В ходе доклинических исследований в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН (Москва) было показано, что Левана® IC (рис. 4) обладает выраженным снотворным действием [16].

По результатам открытого, сравнительного, рандомизированного, последовательного клинического исследования переносимости и предварительной оценки эффективности оригинального препарата Левана® IC было показано, что препарат в диапазоне доз 0,5-1,0-2,0 мг обладает выраженным снотворным действием [17]. У всех пациентов с инсомнией неорганической этиологии на фоне нейроциркуляторной дистонии в процессе лечения отмечалось положительное влияние препарата Левана® IC в исследуемых дозировках на качество сна: на 3-ий день лечения все пациенты отмечали выраженный положительный эффект терапии, заключавшийся в уменьшении времени засыпания, увеличении продолжительности сна, уменьшении количества ночных пробуждений, улучшении качества сна и пробуждения (среднее значение симптомов инсомнии на 3-ий день лечения в сравнении с исходным значением свидетельствовало об отсутствии нарушений сна). Выраженный положительный эффект сохранялся на 7-ой и 10-ый дни приема препарата Левана® IC. Также все пациенты отмечали улучшение настроения, исчезновение симптомов астении, тревоги и беспокойства в дневное время. На основании результатов исследования применение препарата для лечения инсомнии неорганической этиологии было оценено как «высокоэффективное».

Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Левана® IC была доказана в ходе двойного слепого, плацебоконтролируемого, рандомизированного, параллельного исследования с участием 100 пациентов в возрасте от 20 до 66 лет, страдающих инсомнией неорганической этиологии [18]. Показано, что у 100% пациентов, получавших 14-дневный курс терапии препаратом Левана® IC, эффективность лечения оценена как «высокая», в то время как у пациентов группы-плацебо эффективность лечения отсутствовала. Статистический анализ переносимости препарата на основании показателей гемодинамики, лабораторных показателей общего анализа крови и мочи, б/х анализа крови показал отсутствие отрицательного влияния лекарственного средства Левана® IC на исследуемые показатели. В оценке переносимости учитывалось также состояние пациента на следующий день после приема препарата по данным Самоопросника сонливости.

Основываясь на результатах статистического анализа данных, можно констатировать, что выраженность сонливости, которая соответствовала 1-2 градациям «Чувство бодрости. Полное пробуждение» и «Самочувствие на высоком уровне. Высокая способность концентрировать внимание», наблюдалась у большинства пациентов, получавших те-

рапию исследуемым препаратом. В исследовании переносимости препарата выраженность синдрома отмены оценивалась на 7-ой день после прекращения двухнедельного приема препарата Левана® IC.

Согласно полученным данным ни у одного из пациентов, прошедших полный курс лечения, не было зарегистрировано симптомов синдрома «отмены». Данная особенность препарата Левана® IC является значимым преимуществом, принимая во внимание побочные реакции, присущие снотворным препаратам.

В многоцентровом, рандомизированном, параллельном исследовании по оценке эффективности и переносимости лекарственного средства Левана® IC в сравнении с препаратом доксиламина на фоне достоверной эффективности препарата Левана® IC как снотворного средства были доказаны анксиолитический, вегетостабилизирующий эффекты Левана® IC, способствовавшие обратному развитию общевегетативной симптоматики, быстрому купированию вегетативных проявлений у больных с нейроциркуляторной дистонией с синдромом нарушения сна [18].

Снотворные группы бензодиазепа — практически единственная группа препаратов, которая не нарушает REM-фазу, а наличие у препаратов этой группы кроме собственно гипнотического действия еще и анксиолитического эффекта по-прежнему оставляет эту группу препаратов средствами первой линии в терапии инсомнии. Большинство рандомизированных клинических исследований демонстрируют эффективность бензодиазепинов в устранении кратковременной бессонницы. Интерес представляет метаанализ, включающий 22 рандомизированных клинических исследования, изучавших действие бензодиазепинов и непрямым агонистам бензодиазепиновых рецепторов. Данные убедительно показывают достоверное улучшение латентности ко сну, возрастание общего времени сна, уменьшение количества пробуждений и улучшение качества сна [18]. Пациенты исследуемых групп, получивших данный класс препаратов, имели процентный прирост по многим основным показателям. Так, они на 29% быстрее засыпали, на 24% дольше спали, на 28% реже просыпались и имели на 27% более высокое качество сна. Препараты с коротким периодом полувыведения оказывали преимущественное действие на латентность ко сну, тогда как препараты со средним и продолжительным периодом полувыведения достоверно увеличивали общее время сна. В другой мета-анализ, оценивающий эффективность терапии бензодиазепинами, были включены препараты короткого, среднего и длительного периодов полувыведения. Обнаружено положительное влияние данного класса препаратов на общее время сна [19, 20].

При лечении длительной невротической бессонницы, в которой ведущую роль играют тревожные переживания, хороший результат дает одно-

кратное (на ночь) применение бензодиазепинов со средним периодом полувыведения (Левана® IC) [16]. При транзиторных или временных нарушениях сна, связанных с эмоционально-стрессовыми переживаниями, смещением циркадианных ритмов, в ночь перед хирургическим вмешательством, например, часто используют снотворные с коротким (мидазолам, зопиклон, золпидем и др.) или средним периодом полувыведения (Левана® IC).

Снотворные – небензодиазепиновые агонисты БД-рецепторов. Имидазопиридины и циклопироллоны известны с 1987 года. Эти препараты являются снотворными средствами короткого действия и относятся к небензодиазепиновым агонистам БД-рецепторов. В англоязычной литературе эта группа препаратов получила название «z-drugs».

Исследование непрямого агониста бензодиазепиновых рецепторов залеплона (zaleplon) обнаружило снижение показателя латентности ко сну на 50% по сравнению с исходным уровнем, но не выявило достоверного изменения общего времени сна. Выявленное действие объясняется коротким временем полувыведения препарата. Шестимесячное исследование непрямого агониста рецепторов бензодиазепина со средним периодом полувыведения эсзопиклона (eszopiclone) выявило 50% снижение латентности ко сну и 65% снижение времени пробуждений в период сна по сравнению с исходным уровнем. В исследовании было показано, что использование препарата с регулярностью 3–5 раз в неделю эффективно при хронической бессоннице. Интересно, что ухудшение сна не происходило даже в те дни недели, когда препарат не назначался [21, 22].

Отмена лекарственной терапии может провоцировать «рикошетную инсомнию». Такие случаи крайне редки при отмене терапии бензодиазепинами длительного периода полувыведения, редко встречаются после отмены бензодиазепинов среднего периода полувыведения [48, 23]. Однако обнаружена выраженная рикошетная инсомния после отмены бензодиазепина короткого периода полувыведения триазолама, назначенного длительностью от одной до трех ночей [24]. В тоже время терапия препаратом короткого периода полувыведения золпидемом может вызывать рикошетную инсомнию при отмене препарата [25, 26]. Аналогичный результат наблюдался при исследовании залеплона [18, 20]. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости индивидуального подбора лекарственного препарата [55].

Рядом исследований оценивалась переносимость снотворных препаратов короткого и среднего периода полувыведения в течение курса терапии до 12 недель. Так, средняя продолжительность в 22 РКИ, включенных в упомянутый выше мета-анализ, составила всего 12 дней (максимальный период – 35 дней). Кратковременная устойчивость к препарату, измеряемая как ухудшение сна во время

его назначения, не отмечалась при 8-недельном назначении темазепама, 5-недельном ежедневном [27, 36] или 12-недельном периодическом назначением золпидема [28] или залеплона [29, 30]. Наиболее продолжительное наблюдение (6-месячное исследование эсзопиклона) продемонстрировало положительные эффекты на сон без развития толерантности к препарату [21].

Антидепрессанты с выраженным депримирующим действием. В последнее время участились случаи назначения антидепрессантов с седативным эффектом при инсомнии [38], несмотря на малочисленность данных РКИ в поддержку такой практики. Так, лишь некоторые рандомизированные исследования отмечают эффективность тразодона (trazodone) при лечении вторичной инсомнии у пациентов с депрессией [31, 32]. В 14-дневном исследовании латентности и длительности сна у пациентов с первичной инсомнией назначение золпидема оказывало больший положительный эффект, чем тразодон и плацебо [33]. Исследование трициклического антидепрессанта доксепина в течение четырех недель у пациентов с первичной инсомнией продемонстрировало достоверное влияние препарата на: латентность ко сну (уменьшение на 21% от исходного); эффективность сна (повышение на 13% от исходного); общее время сна (повышение на 13% от исходного) [34]. Однако трициклические антидепрессанты обладают спектром побочных эффектов, таких как сухость во рту, ортостатическая артериальная гипотензия, сонливость, сердечные аритмии, увеличение массы тела, запоры и приапизм. Тетрациклический антидепрессант миртазапин, обладающий свойствами адренергического и серотонинергического антагониста, уменьшает время бодрствования, увеличивает эффективность сна, увеличивает продолжительность медленно-волнового сна у здоровых людей [35]. Однако относительно него отсутствуют убедительные данные об эффективности при первичной инсомнии.

Трициклические антидепрессанты и ингибиторы обратного захвата серотонина оказывают негативное влияние на структуру сна, главным образом за счет уменьшения REM-фазы и ее латентности, а так как REM-фаза зависит от циркадианных ритмов, то ее нарушение при применении данных

групп препаратов вызывает большие нарушения со стороны циркадианных ритмов, чем со стороны сна [36]. Еще одним негативным аспектом длительного применения антидепрессантов является изменение в тканях гипоталамуса отношения MT₁- и MT₂-рецепторов, которое было зарегистрировано и при нейро-дегенеративных расстройствах (например, болезни Альцгеймера) [37, 38].

Антигистаминные препараты группы алкиламинов. Доксиламин (doxylamine) – блокатор H₁-гистаминовых рецепторов из группы алкиламинов, известен с 1948 года. По структуре доксиламин является структурным аналогом родоначальника блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов – димедрола (рис. 5). В отличие от последнего, доксиламин содержит в молекуле хиральный центр и представляет собой смесь двух энантиомеров.

Доксиламин, как и димедрол, кроме собственно антигистаминного, также оказывает и выраженное M-холинолитическое действие, что проявляется в виде сухости во рту, возможными нарушениями мочеиспускания и влиянием на внутриглазное давление. Препараты M-холинолитического действия оказывают отрицательное влияние на M-холинергическую систему [49, 50]. Донормил сокращает время засыпания, повышает длительность сна. Препарат проходит гистогематические барьеры и распределяется по тканям и органам, метаболизируется в печени и экскретируется почками (60% в неизменном виде). Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с 3 параллельными группами и участием 338 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет сравнивалась эффективность и переносимость доксиламина (15 мг) с золпидемом (10 мг) и плацебо при лечении инсомнии (с изучением синдрома отмены). Исследование подтвердило преимущество доксиламина над плацебо в отношении снотворного действия. Доксиламин был эффективнее плацебо в отношении большинства симптомов инсомнии (время засыпания, качество и продолжительность сна, частота пробуждений) и не отличался от золпидема по влиянию на дневную сонливость. Однако терапевтический эффект доксиламина, тем не менее, сопровождался незначительными побочными эффектами, не требовавшими отмены лекарственного препарата и самостоятельно проходящими при прекращении курсовой терапии. Так, сонливость, астения, усталость были отмечены у 13,5% пациентов, получавших доксиламин, и у 6,7% пациентов, получавших золпидем. Функциональные гастроинтестинальные нарушения чаще отмечались при приеме золпидема (9,3%), чем плацебо (7,3%) и доксиламина (7,2%). Общая оценка исследователей в отношении переносимости препаратов после 2 недель терапии была положительной в 85% случаев. При приеме доксиламина не обнаружен «синдром отмены» [39]. Учитывая высокую безопасность док-

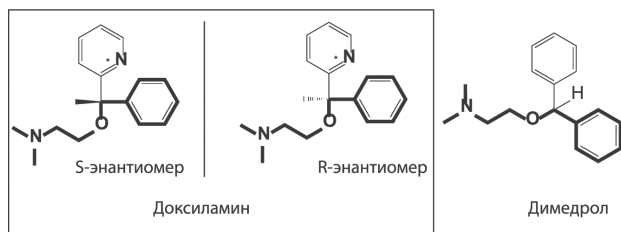


Рисунок 5 Структура блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов – доксиламина и димедрола

силамина, можливо рекомендувати його в якості препарату «першої лінії» в ліченні первичної інсомнії при відсутності у пацієнта очевидних протипоказань к його призначенню [14, 40].

Агоністи мелатонінових рецепторів. В останнє час ця група препаратів привертає к себе увагу, як ендокринологів, фармакологів, так і практичних клініцистів. Основним представителем цих препаратів є ендогенний гормон епіфіза (псевдопептидної структури) – мелатонін. Разом з тим мелатонін належить к індоламинам і по структурі близько к нейромедіатору серотоніну. Доказана фундаментальна роль цього гормону в регуляції циркадианних ритмів у людини і тварин. Основною точкою дії мелатоніну в ЦНС є мелатонінові рецептори (MT-рецептори – MT₁, MT₂ і MT₃) супрахіазмального ядра. У млекопитаючих внутрішні водії циркадних ритмів локалізовані в супрахіазмальному ядрі гіпоталамуса. Експерименти показали, що двустороннє руйнування супрахіазмального ядра призводить к втраті циркадних ритмів. Відновити їх вдається тільки з допомогою трансплантації. Физиологічний нічний підйом концентрації мелатоніну в плазмі потенціює засипання, знижує температуру тіла і зменшує бодрствование [41]. Світ, падаючи на сітчатку очей, різко знижує продукцію мелатоніну [42]. В нормі циркадні ритми синхронізовані з 24-годинним циклом «день-ночь»: підстройку внутрішніх водіїв ритма забезпечує ретиногіпоталамічний шлях – моносінаптичний шлях від сітчатки к супрахіазмальному ядру гіпоталамуса.

Мелатонін знижує рівень секреції гонадотропінів за рахунок зниження чутливості кліток передньої доли к гонадотропін-релізинг фактору і може подавляти його секрецію. Крім того, знижується, але в меншій ступені, секреція інших тропних гормонів передньої доли гіпофіза – кортикотропіна, тиротропіна, соматотропіна.

Рандомізовані дослідження мелатоніну при інсомнії включали малою кількість пацієнтів, мали короткотривалий період спостереження і різноманітність доз. Крім того, вони продемонстрували достатньо суперечливі результати, показавши недостатню ефективність при терапії інсомнії [43]. Мелатонін покращує якість сну у пацієнтів з інсомнією в віці старше 55 років на фоні циркадианних порушень [44, 45]. Цей факт добре узгоджується з даними об зменшенні рівня продукції мелатоніну епіфізом з віком. По тому застосування мелатоніну цілком оправдане у пацієнтів після 55 років в якості гормон-замещаючої терапії і може носити профілактичний характер нейродегенеративних вікових змін [46], що поки не має чітких клінічних доказів.

Однак слід підкреслити, що сам мелатонін не є «снотворним», а потенціює сон, беручи участь в продукції «ендогенних факторів сну». В якості препарату мелатонін був затверджений в ЄС в 2007 році під назвою «Circadin».

Руководства професіональних товариств по ліченню інсомнії.

В 2006 році Американська академія медицини сну (American Academy of Sleep Medicine – AASM) опублікувала рекомендувані нею алгоритми діагностики і лічення хронічної інсомнії, засновані на великій доказателній базі [47]. Зазначена терапія включала фармакологічні і нефармакологічні методи корекції. В нефармакологічній терапії інсомнії рекомендувалися мультикомпонентна поведінкова психотерапія, використовуюча методики контролю стимулів, прогресуюча м'язова релаксація, метод аутотренінгу з оберненою зв'яззю. В Україні критеріям вибору снотворних препаратів для фармакотерапії інсомнії згідно рекомендацій AASM задовольняє Левана® ІС.

Антидепресанти з депримирующим дією строго показані тільки при інсомнії на фоні установленної депресії.

Література

1. Roffwarg H.P., Muzio H.P. & Dement W.C. (1966). Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*, 152, 604-619.
2. Drake L.C., Roehrs T., Roth T. Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview // *DEPRESSION AND ANXIETY* 18:163-176 (2003).
3. Morin C.M., Hauri P.J., Espie C.A., Spielman A.J., Buysse D.J., Bootzin R.R. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia: an American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep* 1999; 22: 1134-56.
4. Costa e Silva J.A., Chase M., Sartorius M., Roth T. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders – recognition, epidemiology, and rational management. *Sleep* 1996; 19: 412-6.
5. The international classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester, Minn.: American Sleep Disorders Association, 1997.
6. Morin C.M., Culbert J.P., Schwartz S.M. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1172-80.
7. Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am* 1987; 10:541-53.
8. Littner M., Hirshkowitz M., Kramer M. et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep* 2003; 26:754-60.
9. The international classification of sleep disorders: diagnostic & coding manual, ICDS-2. 2nd ed. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
10. Клинічна фармакологія / Під ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. – Москва: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – С. 972-979.
11. España R.A., Thomas E. Scammell T. E. Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective // *SLEEP* 2011;34(7):845-858. DOI: 10.5665/SLEEP.1112.
12. C. Gottsmann Gaba mechanisms and sleep // *Neuroscience Vol. 111, No. 2, pp. 231-239, 2002.*
13. Sadzot B., Frost J.J., 1990. Benzodiazepine receptors. In: Frost, J.J.,

- Wagner H.N. (Eds.), *Quantitative Imaging: Neuroreceptors, Neurotransmitters and Enzymes*. Raven Press, New York, pp. 109-127.
14. Головенко Н.Я., Ларіонова В.Б., Овчаренко Н.В., Павловський В.І. Розподіл снодійного препарату «Левана ІС» в організмі білих мишей // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2009. – № 2(9). – С. 26-30.
 15. Головенко М.Я., Борисюк І.Ю. Кінетика всмоктування снодійного засобу «Левана ІС» та його комплексу з циклодекстрином у шлунково-кишковому тракті мишей // *Журнал АМН України*. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 323-333.
 16. Воронина Т.А. Спектр фармакологической активности циназапама // «Вісник психіатрії та психофармакотерапії». – 2010. – № 2 (18). – С. 13-14.
 17. Отчет о результатах клинического исследования «Двойное слепое исследование по оценке эффективности и переносимости препарата Левана ІС, таблетки по 0,5 мг производства ОАО «ИнтерХим», в сравнении с плацебо у пациентов с инсомнией неорганической этиологии».
 18. Отчет о результатах клинического исследования «Открытое исследование по оценке эффективности и переносимости препарата Левана ІС, таблетки по 0,5 мг производства ОАО «ИнтерХим», в сравнении с препаратом Донормил, таблетки по 15 мг производства «Bristol-Myers Squibb», у пациентов с инсомнией неорганической этиологии».
 19. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A., Cheng C., King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162:225-3.
 20. Helena Vorma Benzodiazepine discontinuation treatment in outpatients with complicated dependence/ Academic dissertation. – Helsinki 2003. – Department of Psychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland.
 21. Krystal A.D., Walsh J.K., Laska E. et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of adults with chronic insomnia. *Sleep* 2003; 26:793-.
 22. Walsh J.K., Roth T., Randazzo A. et al. Eight weeks of non-nightly use of zolpidem for primary insomnia. *Sleep* 2000; 23:1087-6.
 23. Soldatos C.R., Dikeos D.G., Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:287-03.
 24. Mendelson W.B. Clinical distinctions between long-acting and short-acting benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: Suppl: 4-.
 25. Toner L.C., Tsambiras B.M., Catalano G., Catalano M.C., Cooper D.S. Central Nervous System Side Effects Associated with Zolpidem Treatment // *Clinical Neuropharmacology: January/February 2000 – Volume 23 – Issue 1 – P. 54-58*.
 26. Zolpidem («Stilnox») – updated information – February 2008. Australian Government. Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. web: www.tga.gov.au
 27. Morin C.M., Coecchi C., Stone J., Sood R., Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 281:991-.
 28. Perlis M.L., McCall W.V., Krystal A.D., Walsh J.K. Long-term, non-nightly administration of zolpidem in the treatment of patients with primary insomnia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:1128-7.
 29. Elie R., Ruther E., Farr I., Elilien G., Salinas E. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:536-4.
 30. Walsh J.K., Pollak C.P., Scharf M.B., Schweitzer P.K., Vogel G.W. Lack of residual sedation following middle-of-the-night zaleplon administration in sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23:17-1.
 31. Walsh J.K., Schweitzer P.K. Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep* 1999; 22:371-.
 32. Nierenberg A.A., Adler L.A., Peselow E., Zornberg G., Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry* 1994;151:1069-2.
 33. Walsh J.K., Erman M., Erwin C.W. et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone in DSM-3-primary insomnia. *Hum Psychopharmacol* 1998;13:191-.
 34. Hajak G., Rodenbeck A., Voderholzer U. et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:453-3.
 35. Aslan S., Isik E., Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep* 2002; 25:677-.
 36. Srinivasan V., Pandi-Perumal S.R., Trakht I. et al. Pathophysiology of depression: role of sleep and the melatonergic system // *Psychiatry Res* 2009; 165: 201-4.
 37. Brunner P., Suzer-Topcular N., Jockers R. et al. Pineal and cortical melatonin receptors MT₁ and MT₂ are decreased in Alzheimer's disease. *Eur J Histochem* 2006; 50: 311-6.
 38. Hirsch-Rodriguez E., Imbesi M., Manev R., Uz T., Manev H. The pattern of melatonin receptor expression in the brain may influence antidepressant treatment. *Med Hypoth* 2007; 69: 120-4.
 39. Hausser-auw et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine versus triazolam treatment in persistent sleep-nset insomnia. *Sep Hop Paris* 1995; 71: no 23-4, 742-750.
 40. Richardson G.S., Roehrs T.A., Rosenthal L., Koshorek G., Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H₁ antihistamines. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 511-5.
 41. Wright K.P. Jr, Rogers N.L. Endogenous versus exogenous effects of melatonin. In: Pandi-Perumal S.R., Cardinali D.P. eds. *Melatonin: from molecules to therapy*. New York: Nova Science Publishers, 2007: 547-9.
 42. Pandi-Perumal S.R., Trakht I., Srinivasan V. et al. Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog Neurobiol* 2008; 85: 335-3.
 43. Rogers N.L., Dinges D.F., Kennaway D.J., Dawson D. Potential action of melatonin in insomnia. *Sleep* 2003; 26:1058-.
 44. Lemoine P., Nir T., Laudon M., Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. // *J Sleep Res* 2007; 16: 372-0.
 45. Wade A.G., Ford I., Crawford G. et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-0 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes // *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2597-05.
 46. Pappolla M.A., Sos M., Omar R.A., Bick R.J., Hickson-Bick D.L., Reiter R.J., Efthimiopoulos S., Robakis N.K. (1997). «Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide». *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 17 (5): 1683-0. PMID 9030627.
 47. Charles M. Morin, Ruth Benca Chronic insomnia // *Lancet. Published Online January 20, 2012 DOI:10.1016/S0140-736(11)60750-2*.
 48. Roth T., Roehrs T.A. A review of the safety profiles of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: Suppl:38-41.
 49. C. Gottesmann Gaba mechanisms and sleep // *Neuroscience Vol. 111, No. 2, pp. 231-239, 2002*.
 50. Sateia M.J., Nowell P.D. Insomnia // *Lancet* 2004; 364: 1959-73.