

# Новые подходы в фармакотерапии ситуационной инсомнии

С.Г. Бурчинский

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

**Резюме.** В обзорной статье представлены результаты анализа литературных данных, касающихся взаимосвязи нарушений сна с тревожными расстройствами. Поскольку в проблеме инсомний, как ни в какой другой, сталкиваются два обстоятельства — исключительная актуальность проблемы, затрагивающая большинство населения развитых стран, и неразвитость рынка лекарственных средств, способствующих ее решению, то появление любого нового препарата снотворного типа действия встречается с особым вниманием и надеждами. В этом отношении Левана вполне оправдывает эти ожидания, представляя собой эффективное и безопасное средство — гипнотик нового поколения.

**Ключевые слова:** тревожные расстройства, нарушения сна, гипнотик нового поколения Левана.

Сегодня проблема стресса и стресс-зависимых заболеваний становится одной из ведущих в современной медицине. Особую актуальность приобретает патологическое воздействие длительного, хронического психоэмоционального стресса, лежащее в основе формирования разнообразных «болезней цивилизации», среди которых ведущее значение принадлежит неврозам и психосоматической патологии.

Кроме того, одним из важнейших симптомокомплексов, сопровождающих психосоматику, следует назвать нарушения сна.

Нарушения сна являются одним из наиболее значимых с клинической точки зрения синдромов в неврологии, терапии, эндокринологии, психиатрии и других областях медицины. Прогрессируя и закрепляясь, нарушения сна ведут к ухудшению клинического течения соматических заболеваний, невротизации личности, развитию тревожных и депрессивных состояний и практически во всех случаях — к нарушениям работоспособности, трудовой активности и в итоге социальной функции [1, 14, 26].

Особо следует отметить взаимосвязь нарушений сна с тревожными расстройства-

ми. В ситуациях острого либо хронического стресса тревога различной степени выраженности, как правило, возникает уже на ранних этапах развития стрессовой ситуации и может сопровождать нарушения сна, а может явиться их следствием. В любом случае развитие нарушений сна и тревожных расстройств имеет общую патофизиологическую и нейрохимическую основу, о чем подробнее будет сказано ниже.

В настоящее время в развитых странах расстройствами сна страдают 30-45% населения, а 95% людей в течение жизни имели проблемы со сном [1, 15, 24]. В различных мировых классификациях понятие «нарушения сна» трактуется по-разному. Поскольку наиболее употребительный в широком смысле термин «бессонница» отражает реальную ситуацию весьма редко (истинная бессонница составляет всего несколько процентов от всех случаев нарушений сна), то правильнее говорить о понятии «инсомния», где ведущую роль играет субъективная оценка качества сна. К основным критериям состояния инсомний относятся:

- нарушения засыпания и неудовлетворенность качеством сна;
- нарушения процесса засыпания не менее 3 раз в неделю в течение 1 месяца;

© С.Г. Бурчинский

- психологическое состояние страха и/или озабоченности самими нарушениями сна и его последствиями;
- субъективное плохое самочувствие и нарушение профессиональных и социальных функций в результате нарушений сна [17, 18].

Инсомнии могут быть симптомокомплексом, сопровождающим возникновение и развитие различных форм патологии как невротической, так и психосоматической и органической природы [6]. При неврозах нарушения сна можно рассматривать как облигатное проявление клинической картины заболевания и одновременно как важнейший механизм его прогрессирования [14]. Инсомнии при психосоматических заболеваниях также играют важную роль в их патогенезе, а при многих формах патологии органического характера, являясь одним из наиболее тяжело психологически переносящихся симптомов, создают неблагоприятный эмоциональный фон, не способствующий успешному лечению и, по сути, усугубляющий течение основного заболевания.

Однако нарушения сна при всех вышеупомянутых состояниях составляют все же меньшую долю спектра инсомнических расстройств. Основной удельный вес здесь принадлежит **ситуационным инсомниям** — нарушениям сна, возникающим у здоровых людей в результате воздействия острого стрессогенного фактора (психоэмоциональное перенапряжение, резкое изменение образа жизни и/или часовых поясов в результате командировки, отъезда в отпуск, смены места жительства и т.д.), т.е. при ситуациях, периодически возникающих практически у каждого человека в течение жизни, либо в результате посменной работы и вынужденного нарушения биологических ритмов. Характерными для данной ситуации являются преимущественно нарушения засыпания, сопровождающиеся утренней вялостью, слабостью, неудовлетворенностью качеством сна. При этом в большинстве случаев инсомния сочетается с ощущением тревоги и нервным напряжением, что типично для стресс-индуцированных нервных расстройств. Именно то обстоятельство, что большинство контингента лиц с острыми нарушениями сна составляют здоровые люди трудоспособ-

ного возраста, нуждающиеся в то же время в адекватной и самое главное своевременной коррекции отмеченных нарушений, далеко не в полной мере осознается практически врачами, которые зачастую не относятся к данной проблеме серьезно с медицинской точки зрения и предпочитают советы типа: «все пройдет — и сон наладится». Вместе с тем подобный поверхностный подход чреват в дальнейшем весьма нежелательными последствиями, в частности развитием психосоматической либо невротической патологии.

Принятый в настоящее время общий взгляд на терапию инсомний в целом основывается на концепции лечения прежде всего основного заболевания, являющегося патогенетической основой нарушений сна, т.е. на подходе к инсомниям как к синдрому, сопутствующему той или иной форме патологии [22]. Данный подход вполне оправдан при упоминавшихся выше инсомниях в рамках неврозов, психосоматической и органической патологии, когда применение снотворных средств может рассматриваться как одно из звеньев комплексной патогенетической и симптоматической терапии. В условиях же ситуационных стресс-зависимых нарушений сна необходимо использование иной идеологии лечебного воздействия.

При ситуационной инсомнии необходимо стремиться к устранению причин и уменьшению частоты стрессорной реакции и/или нормализации образа жизни, однако на практике обеспечить изоляцию человека от стресса в большинстве случаев не представляется возможным. Поэтому при терапии острых стресс-индуцированных расстройств во главу угла ставится другой подход — оптимально возможная коррекция конкретных, возникших в результате их развития нарушений и, в частности, инсомнии. Здесь врачу необходимо помнить и о «другой стороне медали». Нарушения сна, развившиеся как последствия острого стресса у принципиально здоровых людей (вне рамок психоневрологической, психосоматической либо органической патологии) при отсутствии надлежащей коррекции на высоте своего развития, в дальнейшем могут проявить тенденцию к хронизации процесса, особенно в условиях периодически повторяющегося

ся стрессового воздействия, что чаще всего имеет место на практике. В итоге инсомния при своем прогрессировании сама по себе может явиться важным патогенетическим фактором или даже пусковым механизмом развития невроза или какой-либо формы психосоматической патологии [30]. Поэтому своевременный прием соответствующего снотворного средства — целесообразного именно в данных обстоятельствах — может рассматриваться не только как необходимое условие устранения одного из важных проявлений стрессорных расстройств (т.е. симптоматическое лечение), но и как важный элемент фармакопрофилактики развития патологической цепи формирования клинических проявлений конкретного стресс-зависимого заболевания.

В качестве критериев «идеального снотворного», как правило, выделяются следующие:

- способность достаточно быстро вызывать сон, близкий к физиологическому, без нарушений его структуры и ночных пробуждений;
- сохранение бодрости и хорошего самочувствия в течение дня (отсутствие постсомнического синдрома);
- отсутствие сопутствующих соматогенных и психогенных эффектов;
- отсутствие перекрестной токсичности и клинически значимых взаимодействий с другими препаратами;
- отсутствие риска развития привыкания, зависимости и передозировки [3, 12].

В то же время именно в лечении ситуационных инсомний следует выделить еще один критерий, а именно:

- возможность коррекции с помощью гипнотика сопутствующих тревожных состояний, что позволяет избежать неоправданной полипрагмазии и повысить экономическую доступность лечения, поскольку дает возможность избежать дополнительного назначения анксиолитиков либо седативных средств.

Здесь уместно вспомнить, что патогенез нарушений сна и тревожных расстройств имеет много общего. Развитие и тех, и других не является результатом дисфункции какой-либо одной нейромедиаторной системы, а отражает возникновение системного регуляторного дисбаланса различных нейро-

медиаторов на самых разных уровнях структурно-функциональной организации — от молекулярного до уровня целостного мозга [4, 23, 28]. Ключевое место в формировании отмеченного дисбаланса занимает ГАМКергическая система. Именно нарушения ГАМК-зависимых процессов в ЦНС опосредуют последующую дисфункцию серотонин-, катехоламин- и пептидергических систем, приобретающих уже в дальнейшем, при последующем развитии и прогрессировании инсомнии и тревожных расстройств, роль самостоятельных патогенетических механизмов. Поэтому базовая нейрофармакологическая терапия как нарушений сна, так и синдрома тревоги, особенно на ранних этапах, должна основываться на применении лекарственных средств с направленным активирующим действием на процессы ГАМКергической медиации [7, 25, 28].

Кроме того, соответственно упомянутым критериям, одним из важнейших принципов фармакотерапии инсомний должен быть выбор для лечения преимущественно «коротко- и среднеживущих» препаратов, не обладающих постсомническими эффектами и влиянием на функциональные системы организма, а срок их назначения не должен превышать 3 недели с целью профилактики привыкания и развития синдрома отмены [8].

В оценке качества и эффективности фармакотерапии инсомний существуют два метода: субъективный (оценка удовлетворенности сном) и инструментальный (оценка данных полисомнографического исследования). Учитывая то обстоятельство, что инсомния — это субъективное состояние, тесно связанное с личностными характеристиками пациента, в качестве цели лечения следует избирать прежде всего достижение субъективной удовлетворенности сном, а в качестве оценки эффективности — степень этой удовлетворенности. Инструментальное исследование в данной ситуации позволяет объективизировать отмеченную самооценку и выявить физиологические механизмы регуляции сна тем или иным препаратом.

Какое же средство из арсенала современных снотворных препаратов можно рекомендовать в первую очередь при фармакотерапии ситуационных инсомний?

Если кратко коснуться истории создания и применения снотворных средств, то следует вспомнить, что в свое время подлинную революцию в нейропсихофармакологии, в т.ч. в применении снотворных средств, произвели создание и внедрение в практику препаратов **бензодиазепинов** (БД) с 1960-х гг. Хотя основная масса этих средств относится к группе транквилизаторов, значительное количество БД-производных рассматривается непосредственно в числе препаратов гипнотического типа действия [3, 27].

БД обладают рядом существенных клинических преимуществ. Они являются препаратами избирательного действия в отношении ГАМКергической системы, связываясь только со специфическими участками связывания — бензодиазепиновыми рецепторами в составе ГАМК-рецепторов (наиболее распространенного типа ГАМК-рецепторов в ЦНС), модулируя активность ГАМКергической передачи [20, 21, 29]. БД эффективны в малых дозах, обладают значительно меньшими токсичностью и числом побочных эффектов по сравнению со многими нейротропными средствами вследствие достаточной широты терапевтического индекса. БД минимально взаимодействуют с препаратами соматического типа действия и поэтому широко назначаются врачами общей практики. БД действуют преимущественно на фазу медленного сна, увеличивая его длительность [16].

В то же время ряд препаратов данной группы не лишен существенных недостатков в качестве снотворных средств. В их основе лежит, с одной стороны, неселективное связывание БД первых поколений со всеми типами бензодиазепиновых рецепторов как в ЦНС, так и на периферии, а с другой — длительный период их полувыведения из организма, что особенно характерно для таких популярных БД, как нитразепам и диазепам. Последний, хотя и является эффективным транквилизатором, нередко используется в качестве снотворного средства, не обладая необходимыми для этого фармакодинамическими и фармакокинетическими характеристиками. Упомянутые свойства приводят к формированию достаточно выраженного постсомнического синдрома (утренняя вялость, мышечная слабость, нарушения вни-

мания и координации, головная боль и др.), а при длительном неконтролируемом приеме высоких доз — к развитию привыкания и зависимости.

Создание новых поколений БД с коротким периодом полувыведения — триазолам, темазепам (не представленных в Украине) позволило существенно повысить безопасность средств данной группы. Однако при применении упомянутых препаратов могут наблюдаться значимые нарушения когнитивной сферы, в частности развитие антероградной амнезии, что может влиять на социальное функционирование пациентов и ограничивает возможности применения упомянутых средств при ситуационных инсомниях.

Среди других снотворных средств, применяемых в отечественной клинической практике, следует упомянуть доксиламин. Он достаточно эффективен как снотворный препарат, способствует быстрому засыпанию и не нарушает структуру сна. Однако за счет своих центральных гистамино- и холиноблокирующих свойств доксиламин обладает рядом существенных побочных эффектов — выраженное постсомническое действие, сухость во рту, запоры, нарушения аккомодации и другие нежелательные антихолинергические эффекты. Кроме того, доксиламин не влияет на основной нейромедиаторный механизм нарушений сна — дисфункцию ГАМКергической системы, что делает проблематичной его эффективность при ситуационной инсомнии на фоне хронического стресса.

Новым шагом в развитии фармакологии снотворных средств стало внедрение в практику производных циклопирролона, в частности зопиклона — родоначальника снотворных средств «нового поколения» Z-препаратов. Важными сторонами действия упомянутого средства являются быстрота эффекта, отсутствие выраженного влияния на структуру сна. В то же время прием зопиклона в ряде случаев сопровождается проявлениями постсомнического синдрома, отрицательными субъективными ощущениями — слабостью, подавленным настроением, металлическим или горьким вкусом во рту, иногда — тошнотой и рвотой, явлениями амнезии, а также определенным риском



развития привыкания и зависимости, что ограничивает перспективы его применения при ситуационной инсомнии.

Последний из появившихся в отечественной практике Z-препаратов — залеплон — оптимально сочетает максимальную быстроту действия, отсутствие влияния на структуру сна и практически полное отсутствие постсомнического синдрома. Однако кратковременность действия данного средства (до 4 часов) ограничивает сферу его применения только лицами, испытывающими проблемы с засыпанием, поскольку при весьма частых формах инсомнии, связанных с частыми ночными пробуждениями и/или ранними утренними пробуждениями, прием залеплона не показан ввиду его неэффективности.

Наконец, Z-препараты не обладают каким-либо самостоятельно выраженным анксиолитическим действием. Это вынуждает у рассматриваемой категории лиц с тревожной симптоматикой дополнительно назначать препараты соответствующего типа действия, что повышает риск развития побочных эффектов и удорожает стоимость лечения.

Популярные седативные средства, преимущественно фитопрепараты на основе валерианы, пустырника, мелиссы, пассифлоры и т.д., нередко используемые в качестве снотворных средств, могут быть эффективны как корректоры психоэмоционального баланса и лабильности настроения (т.е. именно как **успокаивающие** средства), но не как реальные гипнотики или анксиолитики, поскольку не обладают соответствующими **специфическими** эффектами в связи с отсутствием направленного селективного действия в отношении ГАМК-рецепторов. Седативным препаратам в целом присущи скорее общемодулирующие неспецифические эффекты относительно нейромедиаторного баланса в целом, что позволяет рассматривать данные средства как инструмент сопутствующей, симптоматической, но не патогенетической терапии при сочетании инсомнии и тревожных расстройств.

Аналогично не могут считаться инструментом выбора в лечении инсомний и препараты мелатонина. Следует помнить, что мелатонин сам по себе является гормоном-

регулятором циркадных ритмов в целом, а собственно снотворным терапевтическим действием он обладает лишь в незначительной степени. Мелатонин — это прежде всего центральный адаптоген, а не гипнотик и тем более не анксиолитик и не обладает каким-либо направленным влиянием на ГАМКергические функции. Его применение в качестве средства терапии инсомний может быть полезно в ситуациях нарушений сна вследствие десинхроноза (длительные авиаперелеты, чередование дневного и ночного рабочего времени), иногда — у лиц старше 55 лет с дефицитом функции эпифиза, но не в ситуациях острого либо хронического психоэмоционального стресса, являющихся основной развития подавляющего большинства случаев ситуационных инсомний.

В связи с рассмотренной проблемой крайне ограниченного выбора препарата для эффективной и безопасной терапии инсомний внимание фармакологов вновь обратилось к препаратам бензодиазепинового ряда. Учитывая тот факт, что БД до настоящего времени остаются эталоном и «золотым стандартом» препаратов транквилизаторов, а также их несомненную эффективность в качестве гипнотиков, задачей исследователей стала разработка лекарственного средства, сохраняющего мощностные и быстроту наступления сочетанного гипнотического и анксиолитического действия с максимальной селективностью влияния на ГАМК-БД-рецепторный комплекс в ЦНС и минимизацией риска развития возможных побочных эффектов.

Результатом совместного поиска отечественных специалистов — химиков, фармакологов и клиницистов — стала разработка, апробация и внедрение в клиническую практику принципиально нового снотворного препарата из группы БД — **Леваны** (циназепам).

Левана, являясь по своей химической структуре БД-производным, в то же время обладает рядом особенностей химической формулы, в том числе наличием в молекуле остатка янтарной кислоты, что определяет своеобразие клинико-фармакологических свойств препарата.

Детальный анализ фармакологических характеристик Леваны выявил, что этот препарат специфически и избирательно связы-

вається с БД-рецепторами в ЦНС в складі ГАМК-БД-рецепторного комплексу, являясь их прямим агоністом [8], т.е. має вплив на направлені, активуючі впливи на гальмівні процеси в ЦНС, реалізуємі через ГАМКергічеську медіацію, і в першу чергу на сон. Многочисленні дослідженнями було показано наявність у Левану вираженого снотворного дієвства уже в мінімальних дозах по порівнянню с другими БД (феназепам, діазепам). Відмічене снотворне дієвство характеризується максимальною фізіологічеськістю, т.е. збереженням естєвенної структури сна с удлинєнієм як медленноволнового, так і «швидког» (REM-фазу), парадоксального сна с збереженням нормального числа кожної з фаз в течєніє ночі [2, 8, 19]. При цьому Левана значительнє ускоряє процес засипання, зменшає кількість ночних пробудженій і забезпечує оптимальну фізіологічеську продовжитєльність сна — 7-8 год [13, 19]. В цьому відношенні Левана вигідно відрізняєтьсє від зопіклона, який удлинєє тільки медленноволнову сон, не впливє на фазу «швидког» сна [9]. Дієвство Левану є чєтко дозовозависимим, що спрощує прогнозування клінічеської еффеєктивності і вибір курсових схєм клінічеського застосування препарату.

Чрезвычайно важным преимуществом Леваны, отличающим данный препарат от феназепама и залеплона, является отсутствие синдрома отмены, феномена «рикошетной инсомнии» и развития толерантности после курсового приема препарата (2-3 недели) [2, 8, 19]. При этом по выраженности снотворного эффекта Левана превосходит все прочие БД-препараты, в том числе широко применяемые в качестве гипнотиков феназепам, лоразепам и нитразепам.

Очень значимым с точки зрения фармакотерапии стресс-зависимых ситуационных инсомний следует считать наличие у Леваны анксиолитического эффекта, отсутствующего у подавляющего большинства современных снотворных средств (доксиламин, все Z-препараты) [8], учитывая уже упоминавшуюся частоту сочетаний тревожной симптоматики и нарушений сна под воздействием как острого, так и хронического стресса. По своей мощности этот эффект Леваны со-

поставим с анксиолитическим потенциалом наиболее эффективных препаратов БД-ряда, в частности с феназепамом, что позволяет при назначении Леваны у пациентов с сочетанными тревожно-инсомническими расстройствами избежать дополнительного назначения как анксиолитиков, так и седативных средств. Это дает возможность существенно уменьшить риски, связанные с полипрагмазией, обеспечить необходимый комплаенс в процессе лечения и повысить его экономическую доступность.

Также важным в клиническом плане представляется уже упомянутое наличие в молекуле Леваны остатка янтарной кислоты. Как известно, янтарная кислота — один из сильнейших физиологических антигипоксантов, способствующая нормализации нейронального метаболизма и подавлению реакций свободнорадикального окисления, активирующихся в условиях стресса [5]. Возможность достижения соответствующего нейропротекторного действия при применении Леваны является весьма ценным и уникальным для снотворных средств свойством, позволяющим улучшить нейрональный метаболизм и когнитивные свойства при приеме данного препарата.

Необходимо упомянуть и о фармакокинетических особенностях Леваны, играющих значимую роль в клинических эффектах. Данный препарат обладает следующими кинетическими характеристиками:

- высокая биодоступность (до 80%), что обеспечивает максимально быстрое и полное всасывание препарата в ЖКТ;
- средняя длительность периода полувыведения (10-14 часов), гарантирующая достижение достаточной длительности сна при отсутствии риска кумуляции в организме;
- отсутствие связывания с белками плазмы крови, что также минимизирует риск кумуляции в организме;
- наличие активного метаболита (норциназепама), выделяющегося через печень и почки и играющего важную роль в реализации клинических эффектов препарата [10, 11].

В клинических исследованиях Леваны, выполненных в различных форматах у разных категорий пациентов, было подтверждено выраженное снотворное, анксиолити-

ческое и вегетостабилизирующее действие препарата у пациентов с астено-невротическим синдромом, нейроциркуляторной дистонией (НЦД), т.е. при инсомниях неорганической природы, наиболее актуальных для общемедицинской практики [13, 19]. Клинические эффекты заключались в ускорении засыпания, улучшении качества сна, уменьшении числа ночных пробуждений, исчезновении проявлений тревоги и астении в дневное время в сочетании со стабилизацией вегетативных проявлений при НЦД. Важно отметить сохранение эффективности лечения на протяжении всего курса применения препарата (10-14 дней), т.е. отсутствие развития толерантности, а также синдрома отмены по окончании его приема.

Таким образом, клинические эффекты Леваны выходят за пределы традиционных представлений о возможностях снотворных средств и позволяют говорить о данном препарате как о средстве, сочетающем свойства гипнотика, анксиолитика и центрального адиптогена и обладающем уникальным спектром клинических возможностей в общемедицинской и семейной практике.

Ключевым моментом в оценке перспектив применения снотворных средств являются характеристики их безопасности. В этом плане Левана также обладает существенными преимуществами. При применении препарата во всех трех выпускаемых дозовых формах (0,5 мг, 1 мг и 2 мг) было убедительно продемонстрировано, что первые две дозы практически не вызывают каких-либо проявлений постсомнического синдрома. Доза 2 мг в первые дни приема у некоторых пациентов (особенно при первом назначении данного средства) может вызывать утреннюю сонливость, эмоциональную подавленность и вялость, однако у большинства из них эти симптомы исчезали к 9-10-му дню приема препарата (т.е. отмечалось формирование реакции адаптации центральных нейромедиаторных систем к его действию) и в целом не влияли на оценку пациентами качества лечения [13]. Также важно подчеркнуть отсутствие негативного влияния Леваны на когнитивные и психомоторные функции, жалоб на головную боль и головокружение, что выгодно отличает Левану от доксиламина и зопиклона, при применении

которых в той или иной степени наблюдаются перечисленные побочные эффекты, и приобретает особое значение в лечении ситуационной инсомнии — при необходимости сохранять привычный ритм социальной активности. Также следует отметить отсутствие явлений привыкания и зависимости в процессе лечения данным препаратом.

В итоге Левану сегодня с полным основанием можно рассматривать как препарат выбора в терапии стресс-зависимых нарушений сна. Основными преимуществами Леваны следует считать:

- быстрота достижения, максимальная физиологичность и долгосрочная сохранность снотворного эффекта;
- сочетание снотворного, анксиолитического, вегетостабилизирующего и антиастенического действия;
- наличие свойств адиптогена центрального типа действия;
- отсутствие синдрома отмены, «рикошетной инсомнии», явлений привыкания и зависимости;
- высокая степень безопасности, минимальное количество и слабая выраженность побочных эффектов;
- возможность сохранения полноценного ритма социальной активности в процессе лечения.

Препарат Левана, как уже упоминалось, выпускается в трех дозовых формах — 0,5 мг, 1 мг и 2 мг. Применять его следует однократно на ночь за 30-60 минут до сна. При наличии патологии ЦНС органического характера, значимых нарушений функций печени, почек и легких, у лиц пожилого и старческого возраста следует применять дозу 0,5-1 мг. У остальных пациентов оптимальной дозой в большинстве случаев является 1-2 мг. Длительность курса лечения определяется индивидуально и может составлять от 3-5 дней (при инсомнии на почве острого стресса) до 14-30 дней (при хроническом стрессовом воздействии) с учетом динамики клинической эффективности и переносимости лечения. Важно подчеркнуть нежелательность в процессе терапии приема алкоголя и других средств, угнетающих функцию ЦНС (анксиолитики, антигистаминные средства первого поколения, высокодозовые седативные средства),

а также других снотворных средств с целью усиления клинического эффекта.

В заключение, следует подчеркнуть, что в проблеме инсомний, как ни в какой другой, столкнулись два обстоятельства — исключительная актуальность проблемы, затрагивающая большинство населения развитых стран, и неразвитость рынка лекарственных средств, способствующих ее решению. Поэтому появление любого нового препарата снотворного типа действия встречается с особым вниманием и надеждами. И в этом отношении Левана вполне оправдывает эти ожидания, представляя собой эффективное и безопасное средство — гипнотик нового поколения. Дальнейшее накопление отечественного опыта применения Леваны будет способствовать расширению горизонтов клинических возможностей снотворных средств и оптимизации терапии в одной из самых проблемных областей современной медицины.

### Список использованной литературы

1. Аведисова А.С. Терапия расстройств сна: современные подходы к назначению гипнотиков. — М.: МИА, 2008. — 111 с.
2. Андронати С.А., Годлевский Л.С., Карасева Т.Л. и др. Влияние препарата Леваны и его метаболита на цикл «сон-бодрствование» у интактных и резерпинизированных крыс // Вісн. Психіат. Психофармакотер. — 2010. — № 2. — С. 24-28.
3. Бурчинский С.Г. Современные снотворные средства // Вісник Фармакол. Фарм. — 2001. — № 1-2. — С. 27-32.
4. Бурчинский С.Г. Тревожные расстройства в общей медицинской и неврологической практике: проблемы фармакотерапии // Рац. Фармакотер. — 2008. — № 4. — С. 43-47.
5. Бурчинский С.Г. Возможности и инструменты антиоксидантной фармакотерапии в стратегии нейропротекции // Неврол. Нейрохир. Вост. Европа. — 2017. — Т. 7, № 1. — С. 102-111.
6. Вакуленко Л.А. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов // Нов. Мед. Фарм. — 2006. — № 20-22. — С. 20.
7. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Эксп. Клин. Фармакол. — 2002. — № 5. — С. 4-17.
8. Воронина Т.А. Спектр фармакологической активности циназапама // Вісн. Психіат. Психофармакотер. — 2010. — № 2. — С. 13-24.
9. Годлевский Л.С., Карасева Т.Л., Попова Л.В. и др. Влияние циназапама на структуру цикла «сон-бодрствование» у крыс // Достиж. Биол. Мед. — 2005. — № 2. — С. 22-26.
10. Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Овчаренко Н.В. та ін. Розподіл снодійного препарату «Левана ІС» в організмі білих мишей // Фармакол. Лік. Токсикол. — 2009. — № 2. — С. 26-30.
11. Головенко М.Я., Ларіонов В.Б., Овчаренко Н.В. Экспериментальна фармакокінетика Левани // Вісн. Психіат. Психофармакотер. — 2010. — № 2. — С. 62-73.
12. Горьков В.А., Раюшкин В.Ю., Чурилин Ю.Ю. Эволюция фармакологии снотворных средств: от алкоголя к золпидему // Журн. Невропатол., Психіат. — 1999. — Т. 99, № 8. — С. 63-67.
13. Дзяк Л.А., Сук В.М., Милякина Е.В. и др. Эффективность и переносимость препарата «Левана ІС» у пациентов с инсомнией на фоне астено-невротического синдрома // Вісн. Психіат. Психофармакотер. — 2010. — № 2. — С. 106-113.
14. Карвасарский Б.Д. Неврозы. — М.: Медицина, 1990. — 573 с.
15. Костюченко С.И. Лечение хронической бессонницы у взрослых // Здоров'я України. — 2012. — № 3 (22). — С. 33-34.
16. Левин Я.И., Вейн А.М. Проблемы инсомнии в общей медицинской практике // Мед. Журн. — 1996. — № 3. — С. 16-19.
17. Лечение первичной инсомнии // НейроNews. — 2008. — № 3. — С. 24-28.
18. Полуэктов М.Г. Первичные и вторичные инсомнии и расстройства дыхания во сне // Журн. Неврол. Психіат. — 2011. — Т. 111, № 9 (2). — С. 10-18.
19. Редькин Р. Эффективность и безопасность применения снотворных препаратов различных групп // Современ. Фармация. — 2012. — № 4. — С. 1-16.
20. Смулевич А.Б., Иванов С.В., Дробижев М.Ю. Бензодиазепины: история и современное состояние проблемы // Журн. Невропатол. Психіат. — 1998. — Т. 98, № 8. — С. 4-13.
21. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. ГАМК-А-рецепторы: структура и функции // Эксп. Клин. Фармакол. — 2010. — Т. 73, № 10. — С. 43-48.
22. Хаустова О.О., Чабан О.С. Сучасні підходи до лікування порушень сну // Сімейна Мед. — 2004. — № 1. — С. 8-11.
23. Якупов Э.З., Трошина Ю.В. Тревога, депрессия и инсомния — единство или автономность функциональных расстройств // Журн. Неврол. Психіат. — 2016. — Т. 116, № 5. — С. 119-124.
24. Appleton J.K. Hypnotics: past, presence, future // Modern Neuropsychopharmacology. Vol. 4. — Chicago: Illinois Univ. Press, 2012. — P. 164-198.
25. Bollu V., Cappelleri J., Bushmakin A. et al. Pmh2 direct and indirect treatment effects on sleep disturbance in generalized anxiety disorder: a statistical medication model analysis // Val. Health. — 2008. — Vol. 11. — P. 579.
26. Drake L.C., Roehrs T., Roth T. Insomnia causes, consequences and therapeutics: an overview // Depression & Anxiety. — 2003. — Vol. 18. — P. 163-176.
27. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A. et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia // CMAJ. — 2000. — Vol. 162. — P. 225-233.
28. Redoux L. Neurotransmitter basis of anxiety // Anxiety: basic and clinical research. — N.Y.: Hammerworth Press, 2001. — P. 36-50.
29. Scolnick P., Paul S.M. Benzodiazepine receptors in the central nervous system // Int. Rev. Neurobiol. — 1982. — Vol. 23. — P. 103-140.
30. Van Reeth O. Physiology of sleep (review). Interactions between stress and sleep: from basic research to clinical situations // Sleep Med. Rev. — 2000. — Vol. 4. — P. 201-219.

Надійшла до редакції об.10.2017 року