

Копчак О.О.

ПВНЗ «Київський медичний університет», м. Київ, Україна

Особливості лікувальної тактики при коморбідності інсомнії та тривоги: в пошуках безпечної альтернативи бензодіазепінів

Резюме. У статті подано визначення та сучасні діагностичні критерії інсомнії, висвітлено аспекти спільних патогенетичних механізмів розвитку інсомнії та тривоги. Детально описано підходи до лікування інсомнії. Розглянуто місце Валео-Дорм Дуо — препарату на основі фітофлавоноїду кризину з анксиолітичною дією та мелатоніну в лікуванні пацієнтів із тривогою та інсомнією.

Ключові слова: інсомнія; тривога; діагностика; лікування

Більшості людей знайоме неприємне відчуття перевертання у ліжку з боку на бік в очікуванні сну, однак якщо таке трапляється хронічно — це перетворюється на щось більше, ніж просто прикрість. Відомо, що в нормальній структурі сну виділяють дві фази: REM — сон (зі швидкими рухами очей/rapid eye movement) та сон без REM (NREM). Сон зазвичай починається з фази NREM, за якою йде REM-фаза. Сон NREM ділиться на три етапи, протягом яких активність мозку, рухи очей та тонус скелетних м'язів поступово зменшуються, переводячи людину у стан глибокого сну. Пізніше в циклі, коли індивід входить у REM-сон, електрична активність в мозку збільшується, призводячи до посилення мозкового кровотоку, змін у дихальній системі та частоті серцевих скорочень, появі сновидінь [1]. У здорових людей REM-сон пов'язаний з активністю гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі і симпатичної нервової системи [2].

Сон регулюється різними хімічними речовинами в організмі. Нейрони переднього мозку і гіпоталамуса синтезують гаммааміномасляну кислоту (ГАМК) і гістамін. Ці нейромедіатори мають протилежні дії на цикл «сон — неспанья». Збільшення вмісту ГАМК і знижене вивільнення гістаміну викликають NREM сон шляхом дезактивації кори і таламуса. На цикл «сон — неспанья» також впливають нейротрансміте-

ри, що вивільняються нейронами ретикулярної активуючої системи (RAS), як-от: норадреналін, ацетилхолін і серотонін. При підготовці до сну стан неспанья змінюється на спокій. Періоду неспанья відповідає активна робота норадреналін-, серотонін-, ацетилхолін- і гістамінергічних нейронів, однак при переході у стан спокою і з настанням сну вони гальмуються. Гальмування в ЦНС, як відомо, — активний процес, що потребує енергії, відповідно для переходу із стану неспанья в сон ГАМКергічні нейрони активуються [3]. Орексин, який виробляється в гіпоталамусі, являє собою нейропептид, який відіграє важливу роль у підтримці неспанья. Передбачається, що дія орексину змінює активність нейро-медіаторів, що беруть участь в регулюванні станів сну/неспанья. Мелатонін — це гормон, що відіграє невід'ємну роль у регулюванні добових ритмів. Він синхронізує діяльність організму з циклом «день — ніч» у навколишньому середовищі, досягаючи пікових концентрацій вночі та знижуючись протягом дня, щоб стабілізувати в організмі людини природний циркадний ритм [1, 4].

Порушення сну є однією з найпоширеніших скарг пацієнтів як на прийомі лікарів первинної ланки, так і у лікарів-спеціалістів [5]. Згідно з Міжнародною класифікацією розладів сну третього перегляду [6], інсомнія визначається як порушення ініціювання сну

або підтримки сну, що супроводжується наслідками в денний час і не пов'язано з неадекватними можливостями і оточуючими обставинами для засинання. Відповідно до Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів п'ятого видання (DSM-5), інсомнія проявляється невдоволенням кількістю або якістю сну, що призводить до клінічного вираженого дистресу або порушення в соціальній, професійній чи інших важливих сферах функціонування. Інсомнія пов'язана з одним або кількома з таких симптомів: утруднення ініціювання сну (інсомнія початку сну); труднощі при підтримці сну (середина інсомнія); раннє пробудження з нездатністю повернутися до сну (пізня інсомнія) [7]. Відповідно до даних літератури, інсомнія належить до розладів гіпер-збудження, що маніфестують як гіперактивність та гіперпильність протягом дня, порушення ініціації та підтримання сну вночі [8]. Таке надмірне збудження може бути результатом тривалої активації нейроендокринних систем, що відповідають на стрес. В деяких дослідженнях виявлено високий рівень кортизолу в сечі у пацієнтів з порушенням сну [9]. Більше того, високий рівень кортизолу та адренкортикотропного гормону у пацієнтів із хронічною інсомнією свідчить про втягнення в патологічний процес гіпоталамо-гіпофізарної осі [10]. Дизрегуляція кортикотропін-релізінг-фактора також відіграє певну роль в гіперзбудженні при первинній інсомнії [11]. В дослідженні 2018 року продемонстровано когнітивне та/або соматичне гіперзбудження в період підготовки до сну у половини пацієнтів зі скаргами на порушення сну і у 90 % з діагнозом «інсомнія», а також виявлено відчуття тривоги у 86 % опитаних, які мали гіперзбудження (рис. 1 [12]).

Деякі коморбідні захворювання можуть робити свій негативний внесок у розвиток інсомнії. До таких патологічних станів належить: обструктивне апное під час сну, фіброміалгія, синдром неспокоїних ніг, серцево-судинні захворювання, діабет, артрит, мігрень, астма, хронічна обструктивна хвороба легенів, а також хронічний біль [1, 10, 13].

Виділяють три основні типи інсомнії: гостру, первинну хронічну та асоційовану інсомнію [10]. Інсомнія ідентифікується як хронічна, коли зберігається принаймні три місяці з частотою не менше трьох разів на тиждень. У той же час, якщо розлад сну відповідає критеріям інсомнії, однак зберігається менше трьох місяців, вважається короткотривалою інсомнією (гострою). Гостра інсомнія виникає при дії подразника — чинника, що її викликає, і легко діагностується у пацієнта, в якого не було проблем зі сном раніше [6, 14, 15]. Періодично від короткочасної інсомнії можуть страждати від 30 до 50 % населення [15]. Первинна хронічна інсомнія може бути пов'язана з наявністю таких чинників, як генетична схильність, гіперактивна реакція на стрес або тривале збудження гіпоталамо-гіпофізарної осі; соматоформна тривога, депресія; порушення циркадних ритмів [9, 11, 16].

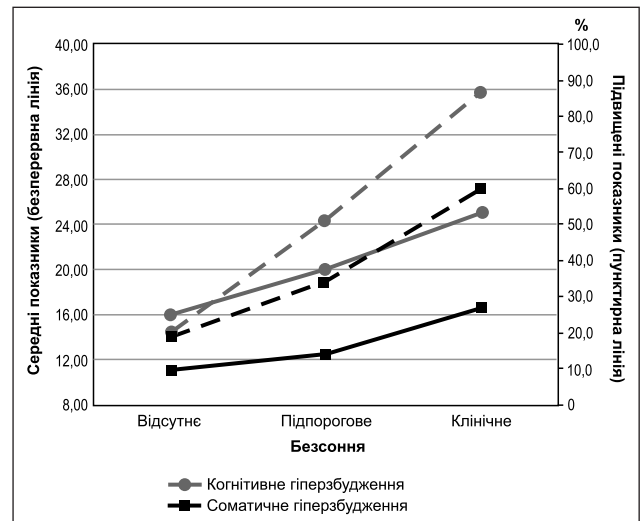


Рисунок 1. Когнітивне та соматичне гіперзбудження в пацієнтів у період підготовки до сну (адаптовано зі статті Puzino K. et al., 2018 [12])

Асоційована інсомнія пов'язана з психічними розладами, як-от: депресія, дистимія, циклотимія, біполярний розлад, тривожний розлад або шизофренія [17, 18]. Інсомнія цього типу може бути наслідком неадекватної гігієни сну (шкідливих звичок, що негативно впливають на якість сну), а також стресогенної активності, вживання кофеїну, нікотину, алкоголю, важкої їжі, надмірної фізичної активності перед сном [19]. До інших потенційних причин асоційованої інсомнії належать супутні захворювання (інфекційні, метаболічні), вживання психостимулюючих речовин та медикаментів (алкоголь, стимулятори, антидепресанти) [19].

Для встановлення діагнозу інсомнії у пацієнта повинна бути хоча б одна з нижчезазначених скарг принаймні три ночі на тиждень: утруднення ініціювання та/або підтримки сну; погана якість сну; проблеми зі сном, незважаючи на достатні можливості й обставини для сну; або наявність занадто ранніх прокидань [19, 20]. Крім того, у пацієнта повинні бути наявні форми порушення денного функціонування, що викликані проблемами зі сном: порушення уваги, концентрації, розлади пам'яті; денна сонливість; помилки або нещасні випадки на роботі або під час водіння; втома або нездужання; шлунково-кишкові симптоми; відсутність мотивації; порушення настрою або дратівливість; соціальна чи професійна дисфункція або погана шкільна успішність; виникнення головного болю напруження [19].

Відповідно до діагностичних критеріїв інсомнія виявляється у 6–10 % дорослих осіб [21]. У жінок підвищений ризик виникнення інсомнії порівняно з чоловіками спостерігається у співвідношенні 1,44. Ризик розвитку інсомнії також підвищений у людей похилого віку, пацієнтів із коморбідними психічними та іншими захворюваннями [7, 22, 23]. Частота інсомнії в загальній популяції подана в табл. 1 [21].

Таблиця 1. Частота розладів сну в різних країнах Європи

Країна	Діагноз інсомнії (%)
Англія	5,8
Фінляндія	11,7
Франція	19,0
Німеччина	5,7
Угорщина	9,0
Італія	7,0
Норвегія	15,5
Румунія	15,8
Іспанія	6,4
Швеція	10,5

Порушення повноцінного нічного сну негативно позначається на функціональному стані клітин, органів та систем організму, призводячи до збою когнітивних функцій, енергетичного виснаження, розладів в імунній системі, порушення апетиту та настрою. В епідеміологічних дослідженнях продемонстровано виражене порушення функціонального стану серед пацієнтів із хронічною інсомнією [22, 23]. Персистуюча інсомнія визначається як значний фактор ризику розвитку психічних розладів, особливо розладів настрою [24]. Хронічна інсомнія є не лише медичною, але і значимою соціальною проблемою, призводить до збільшення частоти прогулів на роботі, нещасних випадків на виробництві та дорожньо-транспортних пригод [14, 25, 26]. Цей стан також пов'язаний з підвищеним ризиком рецидиву депресії та алкоголізму, а також побічних ефектів у пацієнтів із хронічним болям. Останні дослідження свідчать про те, що хронічна інсомнія пов'язана з підвищеним ризиком розвитку захворювань серцево-судинної системи, зокрема серцевих нападів та інсульту [14]. Зокрема, інсомнія зі зменшенням тривалості сну є важливим фактором ризику розвитку гіпертонічної хвороби [27, 28].

Відповідно до даних опитування Patient Health Questionnaire, на прийомі у лікаря первинної ланки у пацієнтів поряд зі скаргами на порушення сну досить часто визначаються симптоми тривоги: тривожність, внутрішнє напруження, нервозність, тримтіння, підвищена подразливість тощо [29]. Періодичне відчуття тривоги може бути у кожного в житті, особливо за наявності частих стресів. Однак надмірне відчуття тривоги та занепокоєння, що складно контролюються та перешкоджають повсякденній життєвій активності, є ознакою генералізованого тривожного розладу (ГТР) [30]. Генералізований тривожний розлад належить до захворювань, поширеність якого сягає від $4,3 \pm 5,9$ % [31]. ГТР діагностують за надмірної тривоги, що втручається у всі сфери життя пацієнта (робота, стосунки, здоров'я) та непокоїть хворого більшість днів протягом щонайменше 6 місяців, супроводжується подраз-

ливністю, підвищеною втомлюваністю, проблемами з концентрацією, порушеннями сну [32]. Відповідно до результатів дослідження за участю 14 915 осіб із симптомами інсомнії з 4 стран Європи, симптоми тривоги та інсомнії розподілялись так: 40 % опитаних відчували тривогу та інсомнію одночасно, ще 40 % відзначали, що інсомнія розвивалася після появи відчуття тривоги, отже, 80 % опитаних відзначили тісний зв'язок тривоги та інсомнії [33].

Тривога й інсомнія є проблемами зі спільним патогенетичним підґрунтям — дисфункцією ГАМКергічних нейронів. ГАМК — найпотужніший та найпоширеніший гальмівний медіатор мозку, 20 % всіх нейронів ЦНС є ГАМКергічними і 40 % всіх синапсів у ЦНС — синапси до ГАМК, розташовані в усіх ділянках головного мозку, через рецептори ГАМК діють на алкоголь та бензодіазепіни [34]. Дисфункція ГАМКергічної системи за умови тривожних розладів являє собою порушення балансу між гальмівними ГАМКергічними та збуджувачими глутаматергічними нейронами. Такий дисбаланс має нейроанатомічне пояснення: базолатеральна мигдалина (basolateral amygdala complex) і центральне ядро (central nucleus) мигдалеподібного тіла (amygdala) — ділянки мозку, що відповідають за формування емоцій, прийняття рішень та запам'ятовування і взаємодіють між собою через гальмівні ГАМКергічні та активуючі глутаматергічні нейрони [35]. Дія на ГАМКергічні нейрони блокує тривогу, саме на цьому заснована робота бензодіазепінових (BDZ) транквілізаторів.

Отже, з огляду на відомі патогенетичні передумови порушення сну, пов'язані з тривогою, а також негативний вплив як самого порушення сну, так і його наслідків на організм в цілому, для лікарів пріоритетним є питання ефективного лікування інсомнії. План лікування хворих на хронічну інсомнію повинен ґрунтуватися на всебічній оцінці скарг пацієнта з урахуванням симптомів, пов'язаних зі сном; наявності супутніх медичних та психічних розладів; лікування, що застосовувалося у минулому, лікарських препаратів, які пацієнт отримує нині [5, 36]. Лікування інсомнії має включати рекомендації з приводу гігієни сну, психологічних і поведінкових стратегій (наприклад, когнітивно-поведінкова терапія); використання різноманітних лікарських засобів. Основні рекомендації щодо лікування інсомнії включають поєднання поведінкових і психотерапевтичних стратегій з використанням лікарських препаратів. Вибір щодо медикаментів повинен проводитися з урахуванням інших симптомів, що можуть впливати на розлади сну, супутніх захворювань, статі, репродуктивного статусу, віку, робочого або навчального графіку, способу життя. Зазвичай пацієнтам похилого віку та таким, які мають виражені супутні інвалідизуючі захворювання, призначаються нижчі дози препаратів [14, 36].

Сучасне покоління ліків, схвалених та використовуваних для лікування інсомній, включає різноманітні сполуки, що відрізняються за фармакодинамічними та фармакокінетичними характеристиками.

Перелік речовин, що приймають пацієнти для більш ефективного сну, можна розділити на 4 основні категорії: 1) препарати, схвалені FDA, що відпускаються за рецептом лікаря; 2) ліки, що відпускаються за рецептом, однак не мають прямих показань для лікування інсомнії, однак застосовуються off-label через наявність можливих снодійних ефектів; 3) затверджені регуляторними агентствами безрецептурні препарати; 4) дієтичні добавки для покращення сну. Найсильнішу, засновану на доказовій базі ефективність мають рецептурні, схвалені для лікування інсомнії, препарати, однак певну ефективність також демонструють добавки, що містять мелатонін [37]. Отже, на сьогодні FDA для лікування інсомнії схвалено низку рецептурних препаратів, включаючи бензодіазепінові і небензодіазепінові препарати, агоністи мелатоніну, рамелтеон, седативний антидепресант доксеріпін і антагоніст рецептора орексину (сурворексант). Крім того, декілька препаратів схвалено для лікування інсомній, які застосовуються для лікування інших станів, зокрема антидепресанти тразодон і міртазапін. До інших альтернативних (безрецептурних) засобів включені антигістамінні препарати, мелатонін і рослинні препарати, що містять валеріану, пасифлору тощо [38].

Ліки, що затверджені для лікування безсоння, являють 4 основні фармакодинамічні категорії з ключовими механізмами дії, що пов'язані з рецепторами γ -аміномасляної кислоти, мелатоніну, гістаміну або орексину (гіпокретину) [14]. Дія цих ліків заснована на нейромедіаторному впливі на сон і пробудження [39]. Дія на ГАМКергічні нейрони активує процеси підготовки до сну, настання сну і його підтримання, саме це використовується в роботі бензодіазепінових та небензодіазепінових снодійних. Всі бензодіазепінові снодійні є позитивними алостеричними модуляторами ГАМК-відповіді, вони взаємодіють з ГАМК-рецепторами підтипу A і збільшують спорідненість ГАМК до рецепторів, результатом чого є зростання впливу ГАМК на нейрон [5]. ГАМК є найпоширенішим гальмівним нейротрансмітером у центральній нервовій системі. Нейроанатомічно ГАМКергічні нейрони гіпоталамічної ділянки залучені до регуляції режимів «сон — неспання», їх активація веде до седатії, швидкого настання сну і його збереження [40]. Настання сну відбувається при активації ГАМКергічних нейронів вентролатеральної і середньої преоптичної зон [41]. Рецепторний комплекс ГАМК є пентамерною трансмембранною структурою з центральним хлоридним іонним каналом. Існує 3 основних типи гальмівних ГАМК-рецепторів: A, B і C, всі вони розташовані трансмембранно. З точки зору лікувальної дії найбільший інтерес викликають швидкі іонотропні рецептори типу A [35]. Всі ГАМК-рецептори, зокрема ГАМК-A, складаються з великої кількості субодиниць (алостеричні), з деякими субодиницями взаємодіють лікарські препарати. Отже, бензодіазепінові препарати взаємодіють зі своєю субодиницею в рецепторі,

тобто алостерично модулюють ГАМК-A-рецептор. Крім того, з ГАМК-A взаємодіють небензодіазепінові снодійні, анестетики, антиконвульсанти та інші препарати [42]. Коли агоніст бензодіазепінових рецепторів взаємодіє з окремим сайтом розпізнавання бензодіазепіну в рецепторному комплексі, відбувається посилений вхід іонів хлору з більшою інгібуючою дією за наявності ГАМК [43].

Домінування бензодіазепінових препаратів у рекомендаціях для лікування інсомнії пояснюється їх ефективністю, порівняно невисокою вартістю та значним досвідом застосування. Бензодіазепінові снодійні є пріоритетними для лікування різних варіантів інсомнії: при проблемах з засинанням, підтриманням сну, раннім пробудженням, а також при поєднаному варіанті інсомнії [38]. Ефективність бензодіазепінових препаратів при лікуванні тривоги також не викликає сумнівів, однак останні мають низку негативних властивостей, що обмежує їх застосування, зокрема: через декілька тижнів застосування виникає та стрімко зростає толерантність; бензодіазепінові снодійні препарати викликають залежність, тому тривалість прийому не повинна перевищувати 4 тижні, прийом понад 6 тижнів асоціюється з залежністю; припинення застосування призводить до повернення симптомів; вони здійснюють негативний вплив на когнітивні функції [38, 44, 45].

Неважачи на те, що дія бензодіазепінових препаратів на ГАМК-рецептори ідеально підходить для лікування інсомнії та тривоги, негативні властивості та побічні ефекти останніх ставлять завдання щодо пошуку препаратів, що не мають таких негативних наслідків [38]. У зв'язку з цим дослідники звернули увагу на деякі флавоноїди, що мають подібну до бензодіазепінових препараів дію. Першим та найбільш вивченим флавоноїдом — лігандом до ГАМК-A-рецептора з доведеною бензодіазепіноподібною дією став кризин (5,7-дигідроксифлавонол). Кризин взаємодіє з тією ж субодиницею ГАМК-A-рецептора, що і діазепам, чинить анксиолітичну дію, однак на відміну від останнього не має седативної та міорелаксуючої дії [35]. Основною рослиною — джерелом кризину в світі є *Passiflora*. Анксиолітична дія *Passiflora* широко використовувалась протягом багатьох століть і продовжує активно застосовуватись нині для лікування тривоги, інсомнії, наслідків зловживання опіатами, невралгії, судом та інших станів. Було показано, що численні терапевтичні ефекти *Passiflora* обумовлені модулюючою дією на ГАМКергічну систему, включаючи афінність до ГАМК-A- та ГАМК-B-рецепторів, а саме до сайту ГАМК-A-рецептора, що також зв'язується з бензодіазепіном флунітразепамом [46].

Було показано, що заспокійлива дія *Passiflora* пов'язана з активністю флавоноїдів, насамперед кризину [47]. Після прийому кризин активно всмоктується і потім перетворюється в 2 активних метаболіти: кризин-7-сульфат і кризин-7-глюкоранід. Кризин підходить для лікування пацієнтів із поєднанням тривоги та інсомнії,

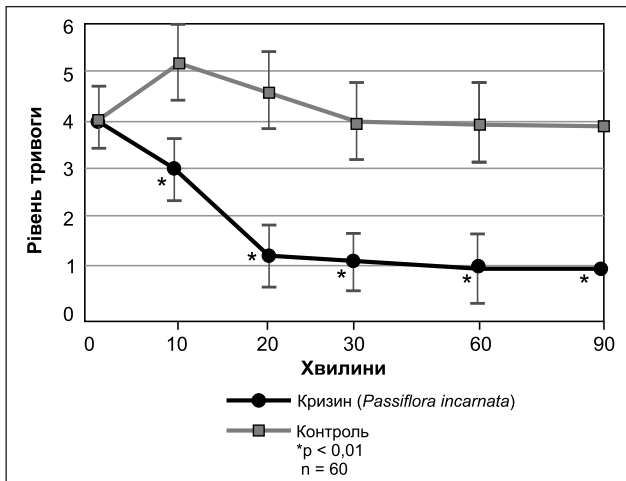


Рисунок 2. Динаміка рівня тривоги за числовою рейтинговою шкалою в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (адаптовано з Movafegh A. та співавт. [48])

оскільки впливає на ГАМК-А-рецептор, не викликає седативі та міорелаксативні та швидко діє. Дія кризину на рецептори ГАМК-А є дозозалежною: підвищення дози призводить до зростання часу та сили дії препарату. Флавоноїд кризин забезпечує дозозалежну модуляцію ГАМК-рецепторів і швидке зниження тривоги, що доведено в подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, за умови його використання в премедикації за півтори години до хірургічної операції. Авторами було показано, що екстракт *Passiflora* порівняно з плацебо швидко знижував тривожність вже через 10 хвилин із максимальною дією на 30-й хвилині та вірогідно кращим ефектом, що тривав понад 1,5 години (рис. 2). При цьому як екстракт *Passiflora*, так і плацебо не впливали на відновлення мислення та моторики у пацієнтів [48].

В іншому дослідженні на щурах також була показана анксиолітична дія кризину порівняно з діазепамом [49].

Останнім часом зростає кількість пацієнтів та лікарів, які все частіше використовують рослинні препарати як додатково до хімічних препаратів, так і як самостійні засоби, оскільки останні, з огляду на їх кращий профіль безпеки, переносимість, завжди розглядалися як м'яка та безпечна альтернатива синтетичним препаратам. На сучасному фармакологічному ринку значна частина фармакологічних препаратів є або натуральними продуктами або дериватами натуральних продуктів [50]. До таких препаратів належить Валео-Дорм Дуо, що забезпечує якісно новий комплексний підхід для лікування пацієнтів із тривогою та інсомнією. Препарат Валео-Дорм Дуо є комбінацією з двох компонентів у різних блістерах — Relax и Sleep. Комплекс фітофлавоноїдів (кризину) забезпечує через ГАМК-рецептори потужну анксиолітичну дію в капсулі Relax. Нейрогормон мелатонін в капсулі Sleep — стимулятор МТ1- і МТ2-рецепторів, сприяє відновленню циркадних ритмів і ефективному здоровому сну. Потужний анксиолітичний ефект препарату

Валео-Дорм Дуо забезпечується інноваційною методикою екстракції фітофлавоноїдів з максимальною концентрацією фракції кризину. Цей процес є своєрідним know how заводу Polissano, де виробляється лінія Валео. Саме флавоноїд кризин забезпечує дозозалежну модуляцію ГАМК-рецепторів і швидке зниження тривоги, подібно до дії бензодіазепінів, однак не викликаючи звикання та залежності. Отже, застосування препарату Валео-Дорм Дуо дозволяє розірвати порочне коло за умови поєднання порушення сну та тривоги. З огляду на гарний профіль безпеки, добру переносимість, відсутність міорелаксуючого впливу та залежності препарат може бути рекомендованим для широкого застосування у лікуванні пацієнтів із коморбідністю тривоги та інсомнії.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- Benca R.M., Cirelli C., Tononi G. Basic science of sleep. In: Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. eds. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, 9th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins. 2009. P. 362-375.
- Vgontzas A.N., Bixler E.O., Papanicolaou D.A. et al. Rapid eye movement sleep correlates with the overall activities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic system in healthy humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. P. 3278-3280. doi: 10.1210/jcem.82.10.4307.
- Morgan P.T., Edward F. Pace-Schott E.F., Mason G.F., Forselius E. Cortical GABA levels in primary insomnia. *Sleep.* 2012. Vol. 35(6). P. 807-14. doi: 10.5665/sleep.1880.
- Siegel J.M. The neurotransmitters of sleep. *J. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 65(16). P. 4-7.
- Neubauer D.N., Pandi-Perumal S.R., Spence D.W., Buttoo K., Monti J.M. Pharmacotherapy of Insomnia. *Journal of Central Nervous System Disease.* 2018. Vol. 10. P. 1-7. doi: 10.1177/1179573518770672.
- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Arlington, Virginia: American Psychiatric Association. 2013. Available at: <http://dsm.psychiatryonline/>
- Yang C.M., Lin S.C., Cheng C.P. Transient insomnia versus chronic insomnia: a comparison study of sleep-related psychological/behavioral characteristics. *J. Clin. Psychol.* 2013. Vol. 69. P. 1094-1107. doi: 10.1002/jclp.22000.
- Vgontzas A.N., Bixler E.O., Lin H.M. et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. P. 3787-3794. doi: 10.1210/jcem.86.8.7778.
- Pinto Jr. L.R., Alves R.C., Fontenelle J. et al. *New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia*. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2010. Vol. 68. P. 666-675. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2010000400038>.
- Roth T., Roehrs T., Pies R. *Insomnia: pathophysiology and implications for treatment*. *Sleep Med. Rev.* 2007. Vol. 11. P. 71-79. doi: 10.1016/j.smrv.2006.06.002.

12. Puzino K., Frye S.S., LaGrotte C. A. et al. Am I (hyper) aroused or anxious? Clinical significance of pre-sleep somatic arousal in young adults. *J. Sleep Res.* 2019. e12829. <https://doi.org/10.1111/jsr.128>.
13. Arroll B., Fernando A., Falloon K. et al. Prevalence of causes of insomnia in primary care: a cross-sectional study. *Br. J. Gen. Pract.* 2012. Vol. 62. e99-e103. doi: 10.3399/bjgp12X625157.
14. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D., Neubauer D.N., Heald J.L. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.* 2017. Vol. 13(2). P. 307-349. doi: 10.5664/jcsm.6470.
15. Ellis J.G., Perlis M.L., Neale L.F., Espie C.A., Bastien C.H. The natural history of insomnia: focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *J. Psychiatr. Res.* 2012. Vol. 46(10). P. 1278-1285. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.07.001.
16. Richardson G.S. Human physiological models of insomnia. *Sleep Med. Rev.* 2007. Vol. 8(suppl. 4). S9-S14. doi: 10.1016/S1389-9457(08)70003-0.
17. Buysse D.J., Angst J., Gamma A. et al. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep.* 2008. Vol. 31. P. 473-480. doi: 10.1093/sleep/31.4.473.
18. Gregory A.M., Caspi A., Eley T.C. et al. Prospective longitudinal associations between persistent sleep problems in childhood and anxiety and depression disorders in adulthood. *J. Abnorm. Child. Psychol.* 2005. Vol. 33. P. 157-163. doi: 10.1007/s10802-005-1824-0.
19. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed.* Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2005.
20. Centers for Disease Control and Prevention. *Key sleep disorders.* July 1, 2013. Available at: http://www.cdc.gov/sleep/about_sleep/key_disorders.htm. Accessed August 1, 2015.
21. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., Bjorvatn B. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J. Sleep Res.* 2017. Vol. 26(6). P. 675-700. doi: 10.1111/jsr.12594.
22. DiBonaventura M., Richard L., Kumar M. et al. The Association between Insomnia and Insomnia Treatment Side Effects on Health Status, Work Productivity, and Healthcare Resource Use. *PLoS One.* 2015. Vol. 10(10). e0137117. doi: 10.1371/journal.pone.0137117.
23. Spira A.P., Kaufmann C.N., Kasper J.D. et al. Association between insomnia symptoms and functional status in U.S. older adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2014. Vol. 69(1). S35-S41. doi: 10.1093/geronb/gbu116.
24. Baglioni C., Battagliese G., Feige B. et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J. Affect Disord.* 2011. Vol. 135(1-3). P. 10-19.
25. Hagg S.A., Toren K., Lindberg E. Role of sleep disturbances in occupational accidents among women. *Scand. J. Work Environ. Health.* 2015. Vol. 41(4). P. 368-376. doi: 10.5271/sjweh.3495.
26. Laugsand L.E., Strand L.B., Vatten L.J., Janszky I., Bjorngaard J.H. Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries—the HUNT Study. *Sleep.* 2014. Vol. 37(11). P. 1777-1786. doi: 10.5665/sleep.4170.
27. Fernandez-Mendoza J., Vgontzas A.N., Liao D. et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension.* 2012. Vol. 60(4). P. 929-935. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193268.
28. Bathgate C.J., Edinger J.D., Wyatt J.K., Krystal A.D. Objective but not subjective short sleep duration associated with increased risk for hypertension in individuals with insomnia. *Sleep.* 2016. Vol. 39(5). P. 1037-1045. doi: 10.5665/sleep.5748.
29. Walters K., Rait G., Griffin M., Buszewicz M., Nazareth I. Recent Trends in the Incidence of Anxiety Diagnoses and Symptoms in Primary Care. *PLoS One.* 2012. Vol. 7(8). e41670. doi: 10.1371/journal.pone.0041670.
30. Li X., Zhu L., Su Y., Fang S. Short-term efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in adults with generalized anxiety disorder without depression: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017. Vol. 12(10). e0185865. doi: 10.1371/journal.pone.0185865.
31. Cuijpers P., Sijbrandij M., Koole S., Huibers M. et al. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.* 2014. Vol. 34(2). P. 130-40. doi: 10.1016/j.cpr.2014.01.002.
32. Pae C.U., Wang S.M., Han C. et al. Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 2015. Vol. 64. P. 88-98. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.017.
33. Ohayona M.M., Roth Th. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research.* 2003. Vol. 37. P. 9-15.
34. Shi Y., Dong J.W., Zhao J.H., Tang L.N., Zhang J.J. Herbal Insomnia Medications that Target GABAergic Systems: A Review of the Psychopharmacological Evidence. *Current Neuropharmacology.* 2014. Vol. 12. P. 289-302. doi: 10.2174/1570159X11666131227001243.
35. Nuss Ph. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2015. Vol. 11. P. 165-175. doi: 10.2147/NDT.S58841.
36. Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D., Dorsey C., Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2008. Vol. 4. P. 487-504.
37. Golombek D.A., Pandi-Perumal S.R., Brown G.M., Cardinali D.P. Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. *Eur. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 762. P. 42-48. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.032.
38. Lie J.D., Tu K.N., Shen D.D., Wong B.M. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P&T.* 2015. Vol. 40(11). P. 759-771. PMC 4634348.
39. Monti J.M. The neurotransmitters of sleep and wake, a physiological reviews series. *Sleep Med. Rev.* 2013. Vol. 17. P. 313-315. doi: 10.1016/j.smrv.2013.02.004.
40. Saper C.B., Chou T.C., Scammell T.E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 2001. Vol. 24. P. 726-731. doi: S0166223600020026.
41. Levenson J.C., Kay D.B., Buysse D.J. The Pathophysiology of Insomnia *Chest.* 2015. Vol. 147(4). P. 1179-1192. doi: 10.1378/chest.14-1617.
42. Wasowski C., Marder M. Flavonoids as GABAA receptor ligands: the whole story? *J. Exp. Pharmacol.* 2012. Vol. 4. P. 9-24. doi: 10.2147/JEP.S23105.
43. Bateson A.N. Further potential of the GABA receptor in the treatment of insomnia. *Sleep Med.* 2006. Vol. 7. S3-S9. doi: 10.1016/j.sleep.2006.03.001.
44. Longo L.P., Johnson B. Addiction: part I. Benzodiazepines — side effects, abuse risk, and alternatives. *Am. Fam. Physician.* 2000. Vol. 61. P. 2121-2128. PMID: 10779253.
45. American Geriatrics Society. Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J. Am.*

Geriatr. Soc. 2012. Vol. 60. P. 616-631. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.

46. Appel K., Rose T. Fiebich B. et al. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother. Res.* 2011. Vol. 25(6). P. 838-43. doi: 10.1002/ptr.3352.

47. Elsas S.M., Rossi D.J., Raber J. et al. *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method The role of melatonin in mood disorders. *Phytomedicine.* 2010. Vol. 17(12). P. 940-949. doi: 10.1016/j.phymed.2010.03.002.

48. Movafegh A., Alizadeh R., Hajimohamadi F., Esfehiani F., Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled

study. *Anesth. Analg.* 2008. Vol. 106(6). P. 1728-32. doi: 10.1213/ane.0b013e318172c3f9.

49. Rodríguez-Landa J.F., Hernández-López F., Cueto-Escobedo J. et al. Chrysin (5,7-dihydroxyflavone) exerts anxiolytic-like effects through GABAA receptors in a surgical menopause model in rats. *Biomed Pharmacother.* 2019. Vol. 109. P. 2387-2395. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.111.

50. Rezzoug M., Bakchieche B. Gherib A. et al. Chemical composition and bioactivity of essential oils and Ethanolic extracts of *Ocimum basilicum* L. and *Thymus algeriennsis* Boiss Boiss. & Reut. from the Algerian Saharan Atlas. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2019. Vol. 19. P. 146 <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2556-y>.

Отримано 21.04.2019 ■

Копчак О.О.

ЧВУЗ «Київський медичний університет», г. Київ, Україна

Особенности лечебной тактики при коморбидности инсомнии и тревоги: в поисках безопасной альтернативы бензодиазепинов

Резюме. В статье представлены определение и современные диагностические критерии инсомнии, освещены аспекты общих патогенетических механизмов развития инсомнии и тревоги. Подробно описаны подходы к лечению инсомнии.

Рассмотрено место Валео-Дорм Дуо — препарата на основе фитофлавоноида кризина с анксиолитическим действием и мелатонина в лечении пациентов с тревогой и инсомнией.

Ключевые слова: инсомния; тревога; диагностика; лечение

О.О. Копчак

PHEI "Kyiv Medical University", Kyiv, Ukraine

Peculiarities of treating patients with insomnia and anxiety comorbidity: in search for a safe alternative to benzodiazepines

Abstract. The article presents the definition and modern diagnostic criteria for insomnia, highlights the aspects of common pathogenetic mechanisms of insomnia and anxiety development. Approaches to the treatment of insomnia are described in detail.

The place of Valeo-Dorm Duo, a preparation of phyto-flavonoid chrysin with anxiolytic effect and melatonin, in the treatment of patients with anxiety and insomnia is considered.

Keywords: insomnia; anxiety; diagnosis; treatment