

Лекарственная коррекция нарушений сна

Л.В.Савченкова, А.А.Рощупкин

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» (ректор — профессор В.К.Ивченко)
Луганск, Украина

В статье обсуждены современные принципы фармакологической коррекции нарушений сна. Способы лечения бессонницы включают в себя, помимо психологических методик, фармакотерапию седативными, антидепрессантами, антигистаминными, антихолинергическими препаратами, бензодиазепиновыми и небензодиазепиновыми производными. Представлены краткие сведения о клинической фармакологии отдельных представителей указанных групп лекарственных средств. Делается заключение о большей безопасности и перспективности небензодиазепиновой группы лекарственных средств для лечения инсомний на современном этапе.

Ключевые слова: бессонница, бензодиазепины, небензодиазепиновые производные, аналоги мелатонина.

Введение

Сон, по современным оценкам, воспринимается как циклически повторяющиеся периоды восстановления основных функций организма, необходимых в условиях активного существования человека. Человек, отдавая сну фактически около 1/3 своей жизни, в научном и социальном плане практически не уделяет соответствующей ему значимости и внимания [1]. Вместе с тем проблемы, связанные как с нарушением цикличности и длительности, так и с изменением характера и структуры сна, отмечаются, по данным разных авторов, у 10-45% всего взрослого населения в виде хронической инсомнии, а периодически в течение жизни возникают у 90-95% людей [2-4]. В данном случае речь идет о соматической медицине, когда нерезко выраженные нарушения сна даже пациентом не воспринимаются как значимые. В неврологии и психиатрии, где как инсомния, так и гиперсомния может являться ведущими симптомами, частота встречаемости гораздо выше [14]. По мнению Б.И.Фомовского [5], «инсомния чаще является вторичной по отношению к психическим нарушениям или соматическим заболеваниям». Однако нередко на практике возникает порочный круг: различные психоэмоциональные или стрессовые нагрузки, болевые синдромы и т.д. могут быть первопричиной нарушений сна, которые в последующем могут выступать самостоятельной причиной как развития психосоматической патологии, так и создания неблагоприятного эмоционального фона, осложняющего проводимое лечение и усугубляющего течение основного заболевания [2]. Именно по-

этому коррекция нарушений сна как нозологической единицы, с одной стороны, так и одного из симптомов различной соматической патологии, с другой, представляет важную медико-социальную проблему неврологии, психиатрии и внутренней медицины в целом [6, 7].

Причины нарушений сна

При определении стратегии коррекции инсомний в первую очередь необходимо с помощью различных дифференциальных методик выяснить, какой из вариантов нарушений сна имеет место в каждом конкретном случае, выявить провоцирующие факторы. К сожалению, в большинстве случаев сегодня не представляется возможным, используя полисомнографические критерии, применять Международную классификацию нарушений сна (1990), включающую 88 наименований [5, 18]. Тем не менее целесообразно уже на первичном терапевтическом уровне выяснить, с каким из видов расстройства сна имеет дело лечащий врач, и попытаться скорректировать группу провоцирующих моментов. К последним, в частности, можно отнести: разнообразные болезненные состояния и различные способы их лечения; применение таких веществ, как кофеин, никотин или алкоголь; психические нарушения (состояние тревоги, страха); острый или хронический стресс, нарушение суточных ритмов (вызванных ночными сменами); апноэ (сопровождающееся храпом или ожирением); ночная миоклония (судорожное подергивание мышц) и т.д. [15].

Особую группу причин различных нарушений сна составляют лекарственные средства,

применяемые для лечения различной соматической патологии. К лекарственным средствам, способным вызывать расстройства сна в качестве побочного действия, относятся: адренокортикотропный гормон, кортизол, препараты тиреоидных гормонов, в-адреноблокаторы и гипотензивные средства центрального действия, адаптогены, психостимуляторы, эфедрин, амфетамин, антидепрессанты, агонисты допамина, диуретики, теофиллин и т.д. [7, 9, 16].

Сегодня большинство авторов сходятся во мнении, что терапию нарушений сна рекомендуется начинать не с медикаментозной коррекции, а с попытки использования различных методик поведенческого и психологического плана [5, 9, 16]. К ним относятся: терапия контроля над стимулами, ограничение сна, когнитивная терапия, парадоксальные намерения, поведенческие интервенции, различные виды релаксационной терапии, обучение гигиене сна. По данным проведенных метаанализов, эффективность таких методов немедикаментозного воздействия достаточно высока [5, 15].

Фармакология препаратов снотворного действия

В дополнение к указанным методикам, в случае их недостаточной эффективности, необходимо определить тактику медикаментозной коррекции. К классическим препаратам снотворного действия, согласно АТС-классификации (код АТС — N05C), можно отнести производные бензодиазепинов (БЗ), средства, сходные с бензодиазепинами и агонисты рецепторов мелатонина. В последние годы активно применяются имидазопиридины и циклопиролон, а также этаноламины. Как альтернативу в случаях невротоподобных состояний и последствий стрессовых реакций применяют анксиолитики и транквилизаторы [6, 8, 10].

Бензодиазепины

Механизм действия традиционных препаратов выбора для лечения инсомнии — бензодиазепинов — связан с усилением тормозного действия нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которые усиливают ее аффинитет к родственному рецептору. Различают ГАМК-рецепторы нескольких видов: БЗ₁, или омега₁-рецепторы (их стимуляция влияет на время отхождения ко сну и его циклы), БЗ₂, или омега₂-рецепторы (их стимуляция влияет на моторную, сенсорную функцию, запоминание и восприятие), и омега₃, каждый из которых, в свою очередь, состоит из двух альфа, двух бета и одной гамма частей. Препараты не-селективно связываются с аллостерическим

участком и влияют на комплекс ГАМК-А-рецептора, открывая рецепторные каналы, ускоряя связывание ГАМК-А и увеличивая приток хлора к нервной клетке. Следствием этого становится изменение цикла сна, уменьшение количества пробуждений и увеличение его суммарной продолжительности [10, 12].

С различием в фармакодинамике БЗ связаны различия в показаниях к их применению. Препараты короткого действия (триозалам) должны назначаться при нарушениях засыпания, тогда как БЗ с пролонгированным действием (эстоалам, квазепам, флуразепам) оказывают свой эффект при частых пробуждениях и увеличивают в целом фармакологическое действие.

При значительном удлинении сроков действия препарата наблюдается «эффект похмелья» — остаточное седативное действие, сопровождающееся снижением концентрации внимания, головной болью и замедленной нервно-мышечной реакцией после пробуждения [12].

Следует акцентировать внимание, что в случае резкого прекращения приема БЗ возможно развитие «абстинентного синдрома», который может сопровождаться дисфорией, коликами, рвотой, различными вегетативными и сосудисто-двигательными реакциями, тремором, реже судорогами. В значительной части случаев развивается так называемый «синдром отмены» в виде усугубления имеющихся ранее проблем и появления «рикошетной» бессонницы [14, 16].

Производные имидазопиридина и циклопирролона

Многих указанных ранее «неприятностей» лишены не так давно введенные в медицинскую практику имидазопиридины и циклопирролоны [11, 17]. Зопиклон является первым представителем нового класса психотропных средств — производных циклопирролонов, структурно отличающихся от бензодиазепинов и барбитуратов. Его седативное и снотворное действие обусловлено высокой степенью сродства к местам связывания на рецепторном комплексе ГАМК в ЦНС. Особенностью приема зопиклона является быстро наступающий сон, характеризующийся нормальной структурой фаз и длительностью.

Залеплон, представитель пиразолопиримидина, обладает высокой селективностью и малым сродством к омега₁-бензодиазепиновым рецепторам. Залеплон удлиняет продолжительность сна в первой половине ночи, при этом не влияет на процентное соотношение между различными фазами сна. Важно отметить, что все метаболиты залеплон не обладают фармакологической активностью. По мере повышения дозы пропор-

ционально возрастает концентрация залеплона в сыворотке крови, однако отличительной особенностью данного препарата является отсутствие кумуляции, т.к. период его полувыведения составляет около 1 ч. Выведение осуществляется в виде неактивных метаболитов главным образом с мочой (71%) и калом (17%) [2].

Золпидем, представитель группы имидазопиридинов, является высокоактивным агонистом одного из подтипов бензодиазепинового ГАМК-А-рецептора, связанным с хлорионофором. Считают, этот подтип ГАМК-А-рецептора локализуется в ЦНС преимущественно в мозжечке, чувствительно-двигательной зоне коры головного мозга, черной субстанции, верхнем холмике, обонятельной луковице, вентральной части таламического комплекса, мосте и бледном шаре. Рецепторный комплекс располагается на мембранах нейронов и функционирует путем открытия хлорных каналов, позволяя ионам хлора проходить через мембрану в нейрон. Результатом этого является гиперполяризация мембраны, которая подавляет возбуждение нейрона [13]. В отличие от бензодиазепинов, неселективно связывающихся с рецепторами ГАМК-А омега₁-, омега₂- и омега₃-подтипов, золпидем обладает выраженной селективностью в отношении омега₁-подтипа рецепторов ГАМК-А [8]. Подобная селективность, вероятно, и обуславливает относительно слабый противосудорожный, миорелаксанта и анксиолитический эффекты золпидема при применении его в терапевтических дозах и общее сохранение структуры фаз сна. Период полувыведения препарата составляет 2,6 ч (1,4-4,5 ч), может увеличиваться у людей пожилого возраста и у пациентов с нарушениями функции печени или почек. Выделяется в основном с мочой (до 70%) и калом (около 30%) как в виде метаболитов, так и в неизменном виде [13].

Блокаторы гистаминовых рецепторов

Среди антигистаминных препаратов, также традиционно применяемых при нарушениях сна, наиболее часто используется доксиламин, препарат из группы этаноламинов. Эти препараты являются антагонистами H₁-гистаминовых рецепторов, обладают M-холиноблокирующим действием.

Данный препарат уменьшает время засыпания, увеличивает продолжительность и улучшает качество сна, не меняя при этом фазность сна. Доксиламина сукцинат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация в плазме крови отмечается через час после приема, период полувыведения

составляет 10 часов. Незначительно подвергается биотрансформации, основное количество (около 60%) выводится с мочой [16, 17].

Основными показаниями для назначения доксиламина являются впервые выявленная эпизодическая бессонница, кратковременные нарушения сна. К основным побочным действиям доксиламина, связанным с его холиноблокирующим действием, можно отнести сухость во рту, мидриаз, запор, задержку мочеиспускания, повышение температуры тела [10].

Аналоги мелатонина

В последнее время высказывается мнение о целесообразности использования естественных механизмов регуляции сна для его фармакологической коррекции с использованием синтетических аналогов мелатонина — нейропептида, вырабатываемого эпифизом преимущественно в ночное время [9, 16].

Основной эффект данного препарата заключается в торможении секреции гонадотропинов. В меньшей степени происходит торможение секреции других гормонов аденогипофиза — кортикотропина, тиреотропина, соматотропина. Кроме того, в среднем мозге и гипоталамусе повышается содержание ГАМК и серотонина. Вышеуказанные процессы обуславливают нормализацию циркадных ритмов, биологическую смену сна и бодрствования, ритмичность гонадотропных эффектов и половой функции, повышают умственную и физическую работоспособность, уменьшают проявление стрессовых реакций. Применять данный препарат можно в основном как адаптогенное средство, при нарушении цикла сон-бодрствование. Снотворным действие мелатонина можно назвать только условно, т.к. он обеспечивает мягкий седативный эффект, способствует общему расслаблению, снижению реактивности в ответ на внешние раздражители, что приводит к плавному засыпанию. Биодоступность препарата невысока (50-60%) вследствие значительной биотрансформации при первичном прохождении через печень. Мелатонин проникает через гематоэнцефалический барьер, определяется в плаценте. Средний период полувыведения — 45 мин. Выводится в основном с мочой (89% метаболитов в виде сульфатных и глюкуроновых конъюгатов и 2% в неизменном виде) [4, 8]. Значимых специфических побочных эффектов данный препарат не оказывает, однако имеет ряд противопоказаний: аутоиммунные заболевания, лимфогранулематоз, лейкоз, лимфома, миелома, эпилепсия, сахарный диабет. Нельзя использовать данный препарат женщинам как в период ожидаемой беременности, из-за оп-

ределенного контрацептивного действия, так и при вынашивании беременности, а также в период грудного вскармливания. Являются опасными комбинации мелатонина с ингибиторами моноаминоксидазы, кортикостероидами, циклоспорином [6, 16].

Заключення

Таким образом, оценивая современные подходы к фармакологической коррекции нарушений сна, следует отметить, что в клинической практике использования снотворных средств происходит смещение акцента применения с

отказом от традиционно используемых ранее представителей барбитуратового и бензодиазепинового ряда в сторону аналогов бензодиазепинового ряда с использованием новых классов препаратов — циклопирролонов и имидазопиридинов. Существенным отличием последних является улучшенные фармакокинетические параметры, позволяющие более дифференцированно назначать их для коррекции различных видов инсомнии. Неоспоримым преимуществом является и их способность продуцировать сон, максимально близкий по своим характеристикам к физиологическому.

Литература

1. Вейн, А.М. Сон человека: Физиология и патология. — М.: Медицина, 1989. — 269 с.
2. Бурчинський С.Г. Анданте (залеплон): бессонница преодолима! // Семейна медицина. — 2008. — №3. — С. 105-107.
3. Муше-Маже С. Антидепрессанты и сон: потребность в оптимизации терапии // Российский психиатрический журнал. — 2008. — №5. — С. 81-87.
4. Taylor J.R. Фармакотерапия хронической бессонницы // Медицина світу. — 2007. — Т. XXIII, №3 (сентябрь). — С. 147-154.
5. Фомовский Б.И. Бессонница // Doctor. — 2002. — №6. — С. 34-37.
6. Alessi C., Vitiello M.V. Insomnia (primary) in older people // Clin. Evid. (Online). — 2011. — Vol. 11. — P. 2032.
7. Benca R.M. Diagnosis and treatment of chronic insomnia: A review // Psychiatr. Serv. — 2005. — №56. — P. 332-343.
8. Carson S., McDonagh M.S., Thakurta S., Yen P.Y. Drug Class Review: Newer Drugs for Insomnia: Final Report Update 2, 2008.
9. Carney P.R., Berry R.B., Geyer J.D.. Insomnia: Causes and treatment // Clinical Sleep Disorders. — Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2005. — P. 157-191.
10. Courtney I. Jarvis. Фармакотерапия хронической бессонницы // Провизор. — 2008. — №18. — С. 41-46.
11. Halas C.J. Eszopiclone // Am. J. Health Syst. Pharm. — 2006. — №63. — P. 41-48.
12. Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A. et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia // CMAJ. — 2000. — №162. — P. 225-233.
13. Holm K.J., Goa K.L. Zolpidem: An update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia // Drugs. — 2000. — №59. — P. 865-889.
14. Ohayon M.M., Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders // J. Psychiat. Res. — 2003. — №37. — P. 9-15.
15. Pallesen S., Nordhus I.H., Kvale G. Non-pharmacological interventions for insomnia in older adults: A meta-analysis of treatment efficacy // Psychother Theory Res. Pract. Train. — 1998. — №35. — P. 472-481.
16. Saddichha S. Diagnosis and treatment of chronic insomnia // Annals of Indian Academy of Neurology. — 2010. — №13 (2). — P. 94-102.
17. Tariq S.H., Pulisetty S. Pharmacotherapy for insomnia // Clin. Geriatr. Med. // 2008. — Vol. 2. — №4. — P. 93-105.
18. Taylor D.J., Lichstein K.L., Durrence H.H. Insomnia as a health risk factor // Behav. Sleep. Med. — 2003. — Vol. 1. — P. 227-247.
19. The international classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual, ICSD-2. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. American Academy of Sleep Medicine.

Л.В.Савченко, А.О.Рощупкін. Медикаментозна корекція порушень сну. Луганськ, Україна.

Ключові слова: *бессоння, бензодіазепіни, небензодіазепінові похідні, аналоги мелатоніну.*

У статті обговорені сучасні методи фармакологічної корекції порушень сну. Засоби лікування бессоння містять, крім психологічних методик, також фармакотерапію седативними, антидепресантними, антигістамінними, антихолінергічними засобами, а також бензодіазепіновими та небензодіазепіновими похідними. Наведенні стислі відомості щодо клінічної фармакології окремих представників згаданих груп лікарських засобів. Робиться висновок про безпеку та перспективність небензодіазепінової групи лікарських засобів для лікування інсомнії у сучасний період.

L.V.Savchenko, A.A.Roshchupkin. Pharmacological correction of sleep disorders. Lugansk, Ukraine.

Key words: *insomnia, benzodiazepines, nonbenzodiazepine derivatives, analogs of melatonin*

The modern principles of the corrections of disomnia had been discussed. Treatment of insomnia involves behavioral changes, and pharmacotherapy with sedating antidepressants, sedating antihistamines, anticholinergics, benzodiazepines, or nonbenzodiazepine derivatives. There are data about clinical pharmacology of several drugs from their pharmacological groups as discussed before. The nonbenzodiazepine derivatives are safer and prospective at present time had been said as a result.

Надійшла до редакції 25.01.2012 р.