

# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ИНСОМНИИ

Фармакотерапия инсомнии является неотъемлемой частью лечения этого клинического синдрома. Спектр препаратов, используемых при нарушениях сна, весьма обширен, причем не все они относятся к «истинным» снотворным средствам, а нередко являются представителями различных классов психотропных средств. Современные снотворные препараты при соблюдении необходимых правил позволяют получить необходимое снотворное действие, не сопровождающееся негативными изменениями структуры сна и качества последующего бодрствования. Результаты отечественных и зарубежных исследований, рекомендации ведущих профессиональных сообществ (Российского общества сомнологов – 2016; European Sleep Research Society – 2017; American Academy of Sleep Medicine – 2017; American College of Physicians – 2016) позволяют утверждать, что нормализация сна при инсомнии, в т. ч. с использованием фармакотерапии, нейтрализует ее негативное воздействие, повышает адаптивные возможности человека и способствует предотвращению развития хронических нарушений сна с их серьезными неблагоприятными последствиями.

**Ключевые слова:** инсомния, когнитивно-поведенческая терапия, фармакотерапия, снотворные средства, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, агонисты мелатониновых рецепторов, антагонисты  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, доксиламин.

S.V. OKOVITYI, MD, Prof., I.A. TITOVICH

Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia

PHARMACOTHERAPY TREATMENT PRINCIPLES FOR INSOMNIA

Pharmacotherapy of insomnia is an integral part of the treatment of this clinical syndrome. The range of drugs used for the treatment of sleep disorders is quite extensive, and not all of them are “true” sleeping pills”. Such pills often belong to the various classes of psychotropic medications. Advanced sleeping pills taken in compliance with the necessary rules provide the necessary sleeping effect without accompanied negative changes in the sleep structure and the quality of the subsequent waking. The domestic and foreign studies, the leading professional community guidelines (the Russian Society of Somanologists – 2016, the European Sleep Research Society – 2017, the American Academy of Sleep Medicine – 2017, the American College of Physicians – 2016) show that normalization of sleep in patients with insomnia by various methods, including pharmacotherapy, neutralizes its negative effects, improves the adaptive capacity of the individual and prevents the chronic sleep disorders with severe adverse effects.

**Keywords:** insomnia, cognitive-behavioral therapy, pharmacotherapy, sleeping agents, benzodiazepine receptor agonists, melatonin receptor agonists,  $H_1$ -histamine receptor antagonists, doxylamine.

Многочисленные исследования, проводимые в разных странах, свидетельствуют о неуклонном возрастании доли людей, страдающих расстройствами сна. Среди разнообразных вариантов нарушений сна, безусловно, лидирует инсомния (бессонница), распространенность которой в популяции оценивается в 9–15% [1]. Помимо собственно разрушающего воздействия на состояние здоровья человека, инсомния оказывает значительное негативное влияние на общественно-экономическую сторону жизни человека [2].

Согласно Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра, опубликованной в 2014 г., инсомния определяется как синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточных условий и количества времени для сна, и проявляющихся различными нарушениями дневной деятельности [3].

В МКРС-3 выделяют три клинические формы инсомнии (табл. 1).

Несмотря на значительные достижения в понимании нейробиологии сна и бодрствования, лечение инсомнии остается сложной проблемой. Около 40% пациентов с хронической инсомнией не достигают стойкой ремиссии

симптомов [4]. Более того, нередко инсомния имеет черты коморбидного заболевания, развивающегося на фоне психических проблем (депрессивные и биполярные, тревожные и панические расстройства, нарушения после психотравмы, шизофрения), соматических заболеваний (диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, ВИЧ-инфекция, опухоли, ревматические заболевания, хроническая боль, синдром обструктивного апноэ), неврологических поражений (нейродегенеративные заболевания и последствия травм, фатальная семейная инсомния, цереброваскулярные заболевания, синдром беспокойных ног, множественный склероз), воздействия рекреационных агентов (кофеин, алкоголь, никотин, марихуана, опиаты, кокаин, амфетамины) [5]. Особую группу составляют инсомнические расстройства, возникающие на фоне приема лекарственных препаратов. Они не всегда связаны с их прямым активизирующим действием на ЦНС, но вызываемые ими эффекты могут так или иначе нарушать сон. Наиболее часто в качестве «виновников» обсуждаются [6]:

- Психостимуляторы (кофеин).
- Ноотропы (пирацетам, фонтурацетам, пиридинол).
- Стимулирующие антидепрессанты (моклобемид, имипрамин, препараты зверобоя и др.).

**Таблица 1. Клинические формы инсомнии**

Тип инсомнии	Длительность	Наиболее частые причины
Острая (адаптационная) инсомния	3 эпизода нарушения сна в течение 1 недели	Эмоционально-стрессовые факторы Десинхроноз Чрезвычайные факторы Реакция на соматическое заболевание Положительные эмоциональные факторы
	Нарушения сна до 3 месяцев	Расстройства адаптации Реакция горя Хронические соматические заболевания Хроническая боль
Хроническая инсомния	Нарушения сна более 3 месяцев подряд	Пожилой возраст Коморбидные расстройства Психические расстройства Лекарственные препараты и алкоголь Идиопатическая инсомния
Инсомния неуточненная (временный диагноз)	-	-

- Активирующие антипсихотики (сульпирид, флупентиксол и др.).
- Гормональные препараты (глюкокортикоиды), антиаритмические средства (фенитоин), витамины (высокие дозы аскорбиновой кислоты), высокие дозы янтарной кислоты и др.
- Антигипертензивные препараты (альфа- и бета-адреноблокаторы).
- Респираторные препараты (теофиллин, сальбутамол).
- Деконгестанты (псевдоэфедрин, фенилэфрин).
- Диуретики.

В настоящее время методом выбора в лечении инсомнии является применение методик когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), включающей в себя рекомендации по гигиене сна, ограничения внешней стимуляции, терапию ограничением сна и отдыха и познавательные (когнитивные) методики [3]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что КПТ, особенно при хронической инсомнии, равна по эффекту фармакотерапии.

Фармакотерапия может применяться в качестве поддерживающего компонента когнитивно-поведенческого подхода (чаще при хронической инсомнии) или в качестве монотерапии (обычно при острой инсомнии) [2].

Требования к идеальному снотворному средству были сформулированы достаточно давно. Однако до настоящего времени не создано препарата, полностью им отвечающего (табл. 2) [7].

Спектр препаратов, используемых при нарушениях сна, весьма обширен, причем не все они относятся к «истинным» снотворным средствам, а нередко являются представителями различных классов психотропных средств (табл. 3).

Основные принципы применения снотворных препаратов были достаточно полно освещены в обзоре Левина Я.И. и соавт., 2003 [8]:

Преимущество следует отдавать использованию препаратов с линейной фармакокинетикой, коротким периодом полувыведения, не образующих активных метаболитов, прием которых не сопровождается, как правило, постсомническими расстройствами.

Ограничение длительности приема снотворного препарата для предотвращения развития феноменов привыкания, зависимости и отдачи.

Возможность проведения «лекарственных каникул» на фоне усиления немедикаментозных мероприятий, позволяющих уменьшить дозу лекарственного препарата или заменить его.

При подозрении на наличие синдрома «апноэ во сне», выступать в качестве причины инсомнии, лучше использовать в качестве снотворных пиразолопиримидиновые, циклопирролоновые или этаноламинные производные, негативное влияние которых на функцию дыхания до настоящего времени оценивается как наименьшее.

При выявлении синдрома «апноэ во сне» как причины инсомнии наиболее эффективным является лечение нарушений дыхания во сне с помощью СИПАП-терапии.

## АГОНИСТЫ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Бензодиазепины долгое время являлись одними из наиболее часто используемых препаратов в лечении инсомнии. Они связываются с ГАМК<sub>A</sub>-рецептором, сформированным субъединицами  $\alpha$  ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  или  $\alpha 5$ ) и  $\gamma$  (обычно  $\gamma 2$ , которая присутствует почти в 90% ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов). Некоторые субъединицы участвуют в реализации седативного ( $\alpha 1$ ), анксиолитического ( $\alpha 2$  и  $\alpha 3$ ) и миорелаксирующего ( $\alpha 2$  и  $\alpha 5$ ) действия ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. Бензодиазепины повышают чувствительность ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов к медиатору (гамма-аминомасляной кислоте, ГАМК), что приводит к повышению частоты открытия в цитоплазматической мембране нейронов каналов для входящего тока

**Таблица 2. Идеальное снотворное средство**

Препарат должен обладать следующими свойствами	Препарат не должен обладать следующими свойствами
Быстро всасываться	Вызывать остаточные дневные эффекты
Быстро индуцировать сон	Вызывать угнетение дыхания
Имитировать физиологический сон или минимально влиять на стадии сна	Вызывать когнитивные нарушения
Иметь оптимальную длительность эффекта	Взаимодействовать с этанолом или лекарственными веществами
Быть безопасным при передозировке, приеме пожилыми людьми и соматическими больными	Приводить к развитию толерантности
Сохранять эффективность при длительном применении	Приводить к развитию зависимости
Влиять на патофизиологические звенья развития инсомнии	Вызывать феномен «отдачи»

ионов хлора, гиперполяризации синаптической мембраны и угнетению нейрональной активности в различных отделах ЦНС [9].

Метаанализ 45 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по применению бензодиазепинов в качестве снотворных средств подтвердил их способность уменьшать латентный период сна и увеличивать его общую продолжительность. Однако средняя длительность применения препаратов в исследованиях обычно не превышала 14 дней, что не позволило проанализировать возможные побочные эффекты (например, развитие толерантности) [10]. Кроме того, бензодиазепинам присущи хорошо известные и нередко возникающие побочные эффекты, не позволяющие их рассматривать сейчас в качестве эталонных снотворных средств [11].

В настоящее время позиции бензодиазепинов в качестве снотворных средств серьезно потеснили небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (зопиклон, эзопиклон, золпидем, залеплон), появление которых фактически ознаменовало новую эру в лечении инсомнии, а их клиническая эффективность была оценена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [12].

Зопиклон, как и его правовращающий стереоизомер эзопиклон, активен в отношении субъединиц  $\alpha_2$  (в большей степени) и  $\alpha_1$  (в меньшей степени) ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. При их приеме латентный период засыпания уменьшается

примерно на 19 минут, а общая продолжительность сна возрастает на 45 мин. При этом в ряде исследований происходило уменьшение числа пробуждений во время сна [13], в то время как в других такого эффекта достигнуть не удалось [14]. Залеплон высокоселективен и связывается с  $\alpha_1$ -субъединицей ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. Он также уменьшает латентный период засыпания и качество сна, однако общая продолжительность сна увеличивалась не во всех исследованиях, что может быть обусловлено его достаточно коротким периодом полувыведения [15, 16]. Золпидем уменьшает латентный период засыпания в среднем на 15 мин, увеличивает время сна примерно на 23 минуты, улучшая его качество [17]. За рубежом есть сублингвальная форма золпидема (3,5 мг), предназначенная для приема при ночных пробуждениях, позволяющая снизить латентный период засыпания в этом случае на 18 минут без влияния на общую продолжительность сна [18]. Форма с длительным высвобождением препарата (Zolpidem Extended Release) позволяет снизить латентный период засыпания, увеличить общую продолжительность сна и уменьшить время бодрствования при пробуждениях во время сна [19].

Показана эффективность эзопиклона и золпидема у пожилых пациентов, хотя она несколько ниже по сравнению с применением их у пациентов среднего возраста, особенно в отношении латентного периода засыпания [20, 21].

В целом метаанализы демонстрируют, что как бензодиазепиновые снотворные, так и небензодиазепиновые

**Таблица 3. Лекарственные препараты, используемые для терапии инсомнии (по материалам российских, американских и европейских клинических рекомендаций)**

Фармакологическая группа	Россия <sup>*</sup>	США <sup>**</sup>	Европейский союз <sup>***</sup>
Небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов	Зопиклон, Золпидем, Залеплон	Зопиклон, Эзопиклон, Золпидем, Залеплон	Зопиклон, Золпидем, Залеплон
Бензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов	Феназепам, Оксазепам, Лоразепам, Диазепам, Нитразепам, Клоназепам	Эстазолам, Темазепам, Триазолол, Флуразепам, Квезепам	Оксазепам, Диазепам, Флуниразепам, Флуразепам, Лорметазепам, Нитразепам, Темазепам, Триазолол
Препараты мелатонина и агонисты мелатониновых рецепторов	Мелатонин	Мелатонин, Рамелтеон	Мелатонин, Рамелтеон
Блокаторы H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов	Доксиламин, Дифенгидрамин	Доксиламин, Дифенгидрамин <sup>4</sup>	Доксиламин, Дифенгидрамин, Гидроксизин, Прометазин
Антидепрессанты	Тразодон <sup>1</sup>	Доксепин	Тразодон, Миансерин, Агомелатин, Амитриптилин, Тримипрамин, Доксепин, Миртазапин
Антипсихотики	Кветиапин	Кветиапин, Оланзапин <sup>4</sup>	Кветиапин, Хлорпротиксен, Протипендил, Левомепромазин, Мелперон, Пипамперон, Оланзапин
Антиконвульсанты	Габапентин <sup>2</sup>	Габапентин, Тиагабин <sup>4</sup>	- <sup>5</sup>
Антагонисты орексиновых рецепторов	- <sup>3</sup>	Суворексантил	- <sup>6</sup>
Седативные	Препараты валерианы	Препараты валерианы <sup>4</sup>	Препараты валерианы, хмель, Melissa, пассифлоры

<sup>\*</sup> Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. Consilium medicum. Неврология, 2016, 2: 41-51. – <sup>\*\*</sup> Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. 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, 13(2): 307-349; Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med, 2016, 165(2): 125-133. – <sup>\*\*\*</sup> Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res, 2017, 26(6): 675-700. – <sup>1</sup> В РФ вне показаний («off label») для лечения нарушений сна также применяют амитриптилин, миансерин, миртазапин. – <sup>2</sup> В РФ вне показаний («off label») для лечения нарушений сна также применяют прегабалин. – <sup>3</sup> В российских рекомендациях суворексантил отсутствует, хотя в стране он зарегистрирован. – <sup>4</sup> В некоторых американских рекомендациях допускается использование этих препаратов в особых случаях. – <sup>5</sup> В европейских рекомендациях упомянуты прегабалин и тиагабин, с оговоркой, что они не были изучены в достаточном количестве клинических исследований. – <sup>6</sup> В европейских рекомендациях упомянут суворексантил как ожидаемый к регистрации.

агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов эффективны в краткосрочной терапии (≤4 недели) инсомнии [4]. Последние позволяют достичь ответа на лечение в 76,7% случаев, а ремиссии – в 47,7% [22]. Однако их применение существенно ограничено возможностью развития толерантности и повышенным риском зависимости при длительном использовании [23, 24].

Возможно комбинирование бензодиазепиновых и небензодиазепиновых агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Это увеличивает эффективность фармакотерапии, но одновременно повышает риск неблагоприятных лекарственных реакций [10].

В настоящее время отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что препараты этой группы оказывают выраженное пагубное воздействие на степень тяжести синдрома обструктивного апноэ сна по индексу «апноэ – гипопноэ» (АHI) или индексу десатурации (ODI). Однако при использовании золпидема (20 мг) может происходить уменьшение насыщения крови кислородом [25].

## МЕЛАТОНИН И АГОНИСТЫ МЕЛАТОНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Мелатонину отводится в организме множество ролей, среди которых большое значение имеет регулирование процесса засыпания, циркадного ритма и температуры. Выявлены три типа мелатониновых рецепторов – MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub> и MT<sub>3</sub>, принадлежащих к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками. Активация мелатониновых рецепторов связана с ингибированием аденилатциклазы и уменьшению внутриклеточного уровня цАМФ.

Метаанализ его эффективности показал уменьшение времени засыпания на 4–6 минут, увеличение общей продолжительности – на 12,8 мин и качества сна – на 2,2% [26]. Основным показанием к применению мелатонина являются нарушения сна, связанные с процессом засыпания.

Мелатонин на данный момент не может быть рекомендован как самостоятельное средство лечения хронической бессонницы в силу его низкой эффективности, однако его применение допустимо у некоторых категорий пациентов, в т. ч. возрастной категории старше 55 лет, а также при желании пациента [5].

В 2005 г. FDA зарегистрировала препарат рамелтеон – селективный агонист MT<sub>1</sub>- и MT<sub>2</sub>-рецепторов, расположенных в супрахиазматических ядрах гипоталамуса. Рамелтеон не имеет аффинитета к бензодиазепиновым, дофаминовым и серотониновым рецепторам [27].

При кратковременном приеме препарат снижал время наступления сна на от 6–8 до 10–15, однако время, проведенное в каждой стадии сна, и количество пробуждений существенно не отличались от плацебо [28]. Подобные эффекты описаны у людей как среднего, так и пожилого возраста [29]. Это позволило FDA рекомендовать рамелтеон для лечения бессонницы, связанной с проблемой засыпания. Однако следует учитывать, что зачастую для развития достаточного эффекта препарата требуется длительный временной период [30].

Среди побочных эффектов обращает на себя внимание возможность повышения содержания пролактина в крови, что требует оценки концентрации пролактина и тестостерона у пациентов с развившейся необъяснимой аменореей, галактореей, снижением либидо или проблемами с фертильностью [31].

## АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Наиболее часто среди антидепрессантов для лечения инсомнии обсуждаются тразодон и доксепин. Тразодон селективно ингибирует обратный захват серотонина в головном мозге и действует как антагонист 5-HT<sub>2A/2C</sub>-серотониновых рецепторов. За рубежом он был одним из самых используемых препаратов для лечения бессонницы, по крайней мере до 2001–2002, т. к. считалось, что тразодон безопаснее, чем агонисты бензодиазепиновых рецепторов, не вызывает зависимость и его можно достаточно длительно принимать [32, 33]. Препарат способствует увеличению общей продолжительности и качества сна, в т. ч. у больных с болезнью Альцгеймера [34]. Возможно использование тразодона у больных с синдромом обструктивного апноэ сна [35].

Доксепин ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина (что обуславливает его антидепрессивное действие), но также блокирует гистаминовые H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторы. Предполагается, что именно с H<sub>1</sub>-антигистаминным действием и связан его снотворный эффект [36]. Метаанализ применения низких снотворных доз препарата в краткосрочной перспективе показал его влияние на общую продолжительность сна без воздействия на латентный период засыпания [37]. Доксепин достаточно хорошо переносится, не вызывая значимого феномена последствия, ухудшения памяти, антихолинергических эффектов, увеличения веса или повышенного аппетита.

Следует отметить, что дозы антидепрессантов, используемые для лечения бессонницы, обычно гораздо ниже, чем для лечения депрессии. В целом эффективность седативных антидепрессантов оценивается несколько ниже, чем небензодиазепиновых агонистов ГАМКА-рецепторов [38], и они чаще рекомендуются при неудаче с применением снотворных препаратов первого ряда [39].

Ряд побочных эффектов ограничивает использование антидепрессантов в качестве снотворных средств, особенно у пациентов с коморбидной патологией (в частности, доксепин может увеличивать интервал QT).

## АНТАГОНИСТЫ ОРЕКСИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Орексины – нейропептиды, представленные двумя типами (А и В), продуцирующиеся нейронами в заднем гипоталамусе. Уровень орексинов в ЦНС изменяется в зависимости от циркадного ритма. Для этих белковых нейрогормонов существует два типа рецепторов – OX1 и OX2, через которые происходит регуляция потребления пищи, цикла «сон – бодрствование» и расходования энергии. Клинические исследования антагониста орексиновых рецепторов суворексанта показали его способность сокра-

щать на 6–9 мин латентный период засыпания и увеличивать на 16–22 минуты общую продолжительность сна при незначительном улучшении качества сна [40, 41].

## АНТИПСИХОТИКИ

На сегодняшний день не существует метаанализов, оценивающих эффективность антипсихотических препаратов при инсомниях, но в систематических обзорах отмечено их влияние на общую продолжительность сна и фазу медленного сна у больных шизофренией [42]. Их спектр применения ограничивается лечением бессонницы при психических расстройствах, особенно учитывая многочисленные побочные эффекты препаратов [43].

## H<sub>1</sub>-ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ

Гистаминергическая система – одна из наиболее мощных мозговых систем, обеспечивающих поддержание бодрствования. Гистамин содержится в туберомамиллярном ядре гипоталамуса, проекции от которого широко расходятся в корковые отделы и ядра ствола. В ЦНС гистамин участвует в реализации таких функций, как пробуждение – сон, внимание, память и обучение, возбуждение и регулирование аппетита. В целом он действует как регулирующий агент для глобальной деятельности мозга.

Гистамин участвует в регуляции высвобождения ацетилхолина в крупноклеточном базальном ядре, являющемся основным источником холинергической афферентации в кору больших полушарий мозга и миндалин, формировании эмоциональной памяти в базолатеральной части миндалины. Гистаминергические нейроны имеют низкий уровень активации во время сна и высокий в состоянии бодрствования. Блокада гистаминергической системы приводит к снижению уровня бодрствования и усилению сомногенных влияний [44].

Доксиламин (Донормил) является антагонистом центральных H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов и оказывает снотворное, антигистаминное, седативное и менее выраженное M-холиноблокирующее действие. Нарушения сна являются одним из показаний к применению этого препарата с продолжительностью лечения до 2 недель.

В крупном РКИ был продемонстрирован значительный терапевтический эффект доксиламина в отношении нарушений сна у послеоперационных больных [45].

В многоцентровом РКИ сравнивались эффективность и переносимость доксиламина с золпидемом и плацебо при лечении инсомнии (с изучением синдрома отмены). Высокое качество сна, отмечаемое на терапии изучаемыми препаратами, сохранялось в течение 1 недели после их отмены. Общая оценка в отношении переносимости препаратов после 2 недель терапии в 85% случаев была положительной. Исследование подтвердило преимущество доксиламина над плацебо в отношении снотворного действия, в котором продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость изучаемых препаратов без развития «синдрома отмены» [46].

Применение доксиламина у пациентов с сердечно-сосудистой патологией было изучено в исследовании Адаменко Р.Я. (2005) у больных с нарушениями сна на фоне артериальной гипертензии (АГ). В результате лечения всех пациентов значительно сокращалось время засыпания, увеличивалась общая продолжительность сна, исчезали пресомнические нарушения, реже отмечались ночные пробуждения, улучшался уровень бодрствования после сна [47].


Интересные данные по влиянию доксиламина на структуру сна и состояние когнитивных функций, памяти и скорости реакций при однократном приеме 15 мг доксиламина у здоровых добровольцев были получены Левиным Я.И. (2007). После приема препарата происходило значительное уменьшение времени бодрствования внутри сна при снижении продолжительности 1-й и увеличении длительности 2-й стадии сна. Не отмечалось влияния на общую продолжительность сна, количество пробуждений, длительность 4-й стадии фазы медленного сна, фазу быстрого сна, количество циклов сна. Анализ субъективной оценки сна и бодрствования показал, что прием доксиламина в сравнении с плацебо значительно улучшал качество сна, тогда как ясность сознания и состояние при пробуждении не отличались [48].

Важной особенностью доксиламина (Донормила) является возможность его применения при беременности, поскольку за рубежом он одобрен для применения в комбинации с пиридоксином для уменьшения тошноты у беременных [49].

В целом метаанализ эффективности антигистаминных препаратов свидетельствует об их активности в отношении бессонницы [39]. В то же время их применение у пациентов старше 65 лет может быть нежелательным из-за риска появления побочных эффектов, обусловленных M-холиноблокирующим действием (повышение внутриглазного давления, запоры, задержка мочеиспускания) [50].

## СЕДАТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ





Седативные препараты традиционно рекомендуются как легкие снотворные средства, способные влиять только на качество сна, без воздействия на другие его показатели [51]. Однако их эффективность в лечении инсомнии оспаривается основными клиническими рекомендациями [4, 52, 53].

Таким образом, эффективная коррекция параметров ночного сна с помощью современных снотворных препаратов возможна и – при соблюдении необходимых правил – не сопровождается негативными изменениями структуры сна и качества последующего бодрствования. Результаты отечественных и зарубежных исследований позволяют утверждать, что нормализация сна при инсомнии нейтрализует ее негативное воздействие, повышает адаптивные возможности человека и способствует предотвращению развития хронических нарушений сна с их серьезными неблагоприятными последствиями. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

# ДОНОРМИЛ®

ПРИ НАРУШЕНИЯХ СНА

-  Сохраняет физиологическую структуру сна<sup>1,2</sup>
-  Применяется за 15–30 мин. до сна<sup>1</sup>
-  Не выявлено признаков синдрома отмены<sup>3</sup>
-  Может применяться на протяжении всей беременности<sup>1</sup>



**Ночь для сна! Рекомендуем вам!**

#### Инструкция по медицинскому применению препарата ДОНОРМИЛ®

Регистрационный номер: П №008683/01. Торговое название: ДОНОРМИЛ®. Международное непатентованное название: доксиламин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: доксиламина сукцинат – 15 мг. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 100 мг, кроскармеллоза натрия – 9 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 15 мг, магния стеварат – 2 мг; состав пленочной оболочки: макрогол 6000 –1 мг, гипромеллоза – 2,3 мг, Селисперс AP 7001 (гипромеллоза 2–4%; титана диоксид CI 77891 25–31%; пропиленгликоль 30–40%, вода до 100%) – 0,70 мг. Фармакотерапевтическая группа: антагонист H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов. Код АТХ: R06AA09. Показания к применению: переходящие нарушения сна. Противопоказания: повышенная чувствительность к доксиламину, другим компонентам препарата, или к другим антигистаминным средствам, закрытоугольная глаукома или семейный анамнез закрытоугольной глаукомы, заболевания уретры и предстательной железы, сопровождающиеся нарушением оттока мочи, врожденная галактоземия, глюкозо-галактозная мальабсорбция, дефицит лактазы, детский и подростковый возраст (до 15 лет). Применение при беременности и лактации: доксиламин может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности. Кормить грудью при применении препарата не следует. Способы применения и дозы: внутрь. По 1/2 – 1 таблетка в день за 15–30 минут до сна. Продолжительность лечения от 2 до 5 дней; если бессонница сохраняется, необходимо обратиться к врачу. Побочные действия: со стороны желудочно-кишечного тракта – запор, сухость во рту; со стороны сердечно-сосудистой системы – ощущение сердцебиения; со стороны органов зрения и аккомодации, нечеткое зрение; со стороны почек и мочевыводящих путей – задержка мочи; со стороны нервной системы – сонливость в дневное время, спутанность сознания, галлюцинации; со стороны лабораторных показателей – увеличение уровня креатинфосфокиназы; со стороны опорно-двигательного аппарата – рабдомиолиз. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией. Отпускается по рецепту. Ссылки: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Донормил®, РУ П №008683/01. 2. Левин Я. И., Стрыгин К. Н. Применение Донормила в терапии инсомнии // Лечение нервных болезней. Т. 6. 2 (16). 2005; 2. С. 23–26. 3. Шавловская О. А. Применение препарата Донормил® (доксиламин) в клинической практике // РМЖ 2011. №30. С. 1877–1883

Информация для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Донормил®

ООО «Бристол-Майерс Сквипб»  
105064 г. Москва, ул. Земляной Вал дом 9,  
тел.: +7(495)775 9267,  
факс: +7(495)775 9273

## ЛИТЕРАТУРА

- Lichstein KL, Taylor DJ, McCrae CS, Petrov ME. Insomnia: epidemiology and risk factors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016: 761-768.
- Полуэктов М.Г., Бузунов П.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium medicum. Неврология*, 2016, 2: 41-51./ Poluektiv MG, Buzunov RV, Averbukh VM et al. The draft of clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium medicum. Neurologiya*, 2016, 2: 41-51
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3 ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Riemann D, Nissen C, Palagini L et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *The Lancet Neurology*, 2015, 14(5): 547-558.
- Riemann D, Baglioni C, Bassetti C et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 2017, 26(6): 675-700.
- Dean GE, Weiss C, Morris JL, Chasens ER. Impaired sleep: A multifaceted geriatric syndrome. *Nurs Clin N Am*, 2017, 52(3): 387-404.
- Mendelson WB, Roth T, Cassella J et al. The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and liability: summary of a 2001 new clinical drug evaluation unit meeting symposium. *Sleep Med Rev*, 2004, 8(1): 7-17.
- Левин Я.И., Ковров Г.В. Некоторые современные подходы к терапии инсомнии. *Лечащий врач*, 2003, 4: 18-24./Levin Yal, Kovrov GV. Modern approaches to the treatment of insomnia. *Lechashchiy Vrach*, 2003, 4: 18-24.
- Möhler H, Fritschy J M, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002, 300(1): 2-8.
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*, 2000, 162(2): 225-233.
- Longo LP, Johnson B. Addiction: part I. Benzodiazepines - side effects, abuse risk, and alternatives. *Am Fam Physician*, 2000, 61(7): 2121-2128.
- Brasure M, MacDonald R, Fuchs E et al. Management of insomnia disorder. comparative effectiveness review No. 159.(Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00016-I). AHRQ Publication No. 15 (16)-EHC027-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.
- Walsh JK, Krystal AD, Amato DA et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep*, 2007, 30(8): 959-968.
- Krystal A, Walsh J, Laska E et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep*, 2003, 26(7): 793-799.
- Elie R, Ruther E, Farr I et al. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60(8): 536-544.
- Fry J, Scharf M, Mangano R et al. Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol*, 2000, 15(3): 141-152.
- Randall S, Roehrs TA, Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*, 2012, 35(11): 1551-1557.
- Roth T, Krystal A, Steinberg FJ et al. Novel sublingual low-dose zolpidem tablet reduces latency to sleep onset following spontaneous middle-of-the-night awakening in insomnia in a randomized, double-blind, placebo-controlled, outpatient study. *Sleep*, 2013, 36(2): 189-196.
- Krystal AD, Erman M, Zammit GK et al. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep*, 2008, 31(1): 79-90.
- Ancoli-Israel S, Krystal AD, McCall WV et al. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep*, 2010, 33(2): 225-234.
- Leppik I, Roth-Schechter G, Gray G et al. Double blind, placebo controlled comparison of zolpidem, triazolam, and temazepam in elderly patients with insomnia. *Drug Dev Res*, 1997, 40: 230-238.
- Pillai V, Roth T, Roehrs T et al. Effectiveness of benzodiazepine receptor agonists in the treatment of insomnia: an examination of response and remission rates. *Sleep*, 2017, 40(2): zsw044.
- Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(11): 1577-1601.
- Charles AC, Winkelman JW, Richardson GS. Sleep disorders. Harrison's internal medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Publishing, 2005: 153-161.
- Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD011090.
- Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 2005, 9(1): 41-50.
- Spadoni G, Bedini A, Lucarini S, Mor M et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of ramelteon: an insomnia therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(7): 1145-1156.
- Miyamoto M. Pharmacology of ramelteon, a selective MT1/MT2 receptor agonist: a novel therapeutic drug for sleep disorders. *CNS Neurosci Ther*, 2009, 15(1): 32-51.
- Roth T, Stubbs C, Walsh JK. Ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist, reduces latency to persistent sleep in a model of transient insomnia related to a novel sleep environment. *Sleep*, 2005, 28(3): 303-307.
- Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B et al. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*, 2009, 32(3): 351-360.
- Kato K, Hirai K, Nishiyama J et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), as selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology*, 2005, 48(2): 301-310.
- Walsh JK. Drugs used to treat insomnia in 2002: regulatory based rather than evidence based medicine. *Sleep*, 2004, 27(8): 1441-1442.
- Mendelson WB. A review of the evidence for efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(4): 469-476.
- McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 3, CD009178.
- Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN et al. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(5): 758-764.
- Zisapel N. Drugs for insomnia. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2012, 17(3): 299-317.
- Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng TH. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev*, 2015, 19: 75-83.
- Winkler A, Auer C, Doering BK, Rief W. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs*, 2014, 28(9): 799-816.
- Griend JPV, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc*, 2012, 52(6): e210-e219.
- Michelson D, Snyder E, Paradis E et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 461-471.
- Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N et al. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(2): 136-148.
- Monti J, Torterolo P, Pandi-Perumal SR. The effects of second generation antipsychotics in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Sleep Med Rev*, 2017, 33: 51-57.
- Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med*, 2016, 22: 13-17.
- Schadeck SB, Chelly M, Amsellem D et al. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia -- a placebo-controlled study. *Sep Hop Pari*, 1996, 72(13-14): 428-439.
- Ковальзон В. М., Стрыгин К. Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия*, 2013, 12: 8-14./Kovalzon VM, Strygin KN. Neurochemical mechanisms of sleep-wake regulation: the role of histamine receptors blockers in the treatment of insomnia. *Effective Pharmacotherapy*, 2013, 12: 8-14.
- Бабак С.Л., Голубев Л.А., Горбунова М.В. Хроническая инсомния в клинической практике терапевта. *РМЖ*, 2008, 16(5): 259-266./Babak SL, Golubev LA, Gorbunova MV. Chronic insomnia in the clinical practice of the therapist. *RMJ*, 2008, 16 (5): 259-266.
- Адаменко Р.Я. Лечение инсомнии у больных хронической недостаточностью мозгового кровообращения. *Журнал практического врача*, 2001, 5: 45-51./Adamenko RYA. Treatment of insomnia in patients with chronic cerebrovascular insufficiency. *Zhurnal Prakticheskogo Vracha*, 2001, 5: 45-51.
- Левин Я.И. Сон, инсомния, доксилламин (Донормил). *РМЖ*, 2007, 15(10): 850-855./Levin Yal. Sleep, insomnia, doxylamine (Donormil). *RMJ*, 2007, 15 (10): 850-855.
- Koren G. Safety considerations surrounding use of treatment options for nausea and vomiting in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(11): 1227-1234.
- American Geriatrics Society. Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(4): 616-631.
- Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M et al. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*, 2006, 119(12): 1005-1012.
- Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. 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, 13(2): 307-349.
- Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2016, 165(2): 125-133.