

ИНСОМНИИ в неврологической практике: возможности и критерии выбора лекарственного средства нового поколения

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

Нарушения сна или инсомнии являются одной из острых проблем современной медицины. Постоянное ускорение темпа жизни, стрессовые состояния, информационные перегрузки, увеличение частоты развития психосоматических и невротических расстройств – все эти факторы, являющиеся неизбежными спутниками жизни в развитых странах, непосредственно способствуют возникновению различных проблем, связанных с качеством сна. Прогрессируя и закрепляясь нарушения сна могут привести к невротизации личности, развитию депрессивных и тревожных расстройств и практически во всех случаях – к нарушениям работоспособности, трудовой активности и, в итоге, социальной дезадаптации [1, 2, 6]. Кроме того, инсомнии часто сопутствуют самым разнообразным органическим неврологическим патологиям: цереброваскулярным заболеваниям (75-80%), болезни Паркинсона (40-70%), различным формам деменций (70-85%) [11, 23]. При этом инсомнии служат не просто «фоном» упомянутых заболеваний (как их нередко воспринимают практикующие врачи-неврологи), а являются серьезным негативным прогностическим фактором, усугубляющим клиническое течение основной патологии и социальную дезадаптацию пациентов, а также ухудшающим базовую фармакотерапию соответствующими нейротропными средствами [1, 23]. Более того, сегодня нарушения сна при ряде патологий (неврозы, соматоформные расстройства) рассматриваются как клинически значимый патогенетический компонент развития данных нозологий, как важнейшее звено психотравмирующего действия хронического стресса [1, 5].

В настоящее время в развитых странах расстройствами сна или инсомнией страдает 30-45% населения, а 95% людей в течение жизни имели различные проблемы со сном [1, 17]. При этом только у 9-15% нарушения сна становятся клинической проблемой. Однако и эти цифры свидетельствуют о широкой распространенности и социальной значимости заболевания. Поэтому адекватное лечение нарушений сна сегодня является одной из ведущих проблем клинической медицины.

Среди различных форм инсомний наиболее часто (70-80%) встречаются пресомнические нарушения,

характеризующиеся нарушением засыпания, которые длятся свыше 2 часов. При этом возможно возникновение парадоксальной сонливости, дремотных гиперестезий, тревоги, вегетативных нарушений, а в более тяжелых случаях – обсессивных и фобических проявлений [1, 17]. При данных расстройствах средняя продолжительность сна не превышает 4-х часов, в отличие от обычной – 7-8 часов, с последующим ухудшением самочувствия и резким снижением работоспособности, что заставляет обратить особое внимание именно на пресомнические расстройства как объект направленного фармакологического воздействия.

Также следует отметить, что в отличие от врача семейной медицины или терапевта, которые чаще сталкиваются с состояниями эпизодической (до 1 недели) или кратковременной (1-3 недели) инсомнией, для неврологов наиболее актуальным вариантом является хроническая инсомния (длительность свыше 3 недель), характерная для упомянутых форм неврологической патологии и требующая, прежде всего, соответствующей медикаментозной коррекции.

Лечение инсомнии

В лечении инсомнии в настоящее время ведущее место принадлежит фармакотерапии [1, 3, 7, 24]. Сегодня в мире около 3% людей – постоянно, и 25-29% – периодически принимают различные снотворные средства, причем частота их употребления увеличивается с возрастом. Вместе с тем в настоящее время снотворные средства или гипнотики остаются одной из наиболее проблемных в практическом плане групп нейрофармакологических средств в силу целого ряда причин:

а) недостаточная разработанность номенклатуры данных препаратов в мировой клинической практике по сравнению с другими нейротропными средствами;

б) наличие значительного количества побочных эффектов у многих средств, традиционно применяющихся в качестве снотворных (бензодиазепины, гистаминергические средства);

в) отсутствие четких критериев выбора того или иного снотворного средства у конкретного пациента.

В итоге методология применения гипнотиков остается слабо разработанной, а их практическое назначение нередко происходит эмпирически, без должного учета механизмов действия, особенностей клинико-фармакологических эффектов и возможного побочного действия.

Одна из наиболее популярных в недавнем прошлом группа препаратов – бензодиазепины, сегодня уже не рассматривается в качестве оптимального выбора в силу целого ряда побочных эффектов, таких как: постсомнический синдром, когнитивные расстройства, мышечная слабость, депрессии, развитие зависимости и синдрома отмены и т.д. [4].

Популярное снотворное средство из группы этаноламинов – доксиламин за счет своих центральных гистамино- и холиноблолирующих свойств обладает рядом существенных побочных эффектов: 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 ГАМК-ергической системы, что делает проблематичной его эффективность при выраженной хронической инсомнии в неврологической практике.

Наконец, популярные седативные средства, преимущественно фитопрепараты на основе валерианы, пустырника, мелиссы, пассифлоры и т.д., нередко используемые в качестве снотворных средств (хотя седативный и снотворный эффекты в центральной нервной системе (ЦНС) реализуются в значительной степени через различные рецепторные механизмы), могут быть эффективны в ситуациях нарушения сна на почве психоэмоционального дисбаланса, повышенной возбудимости, острого стресса, то есть при ситуационных инсомниях. В то же время при хронических инсомниях на фоне выраженных невротических расстройств, органической неврологической и психосоматической патологии действие упомянутых средств, как правило, недостаточно эффективно и не приводит к клинически значимой коррекции нарушений сна.

Поэтому значительным успехом, «прорывом» в нейрфармакологии следует считать разработку и внедрение в практику принципиально новой группы снотворных средств – небензодиазепинов (Z-препаратов), получивших свое название от начальной буквы в названиях их трех представителей: зопиклона, золпидема и залеплона. Принципиальной фармакологической особенностью указанных средств является селективность их воздействия на основную мишень реализации гипнотического эффекта – ГАМК-А-рецепторы, по сравнению с бензодиазепинами. Это предполагает, что они имеют более высокий уровень безопасности и оказывают минимальное влияние на развитие потенциально побочных эффектов при сохранении сопоставимого по выраженности с бензодиазепинами снотворного действия [1, 18].

Первым препаратом из группы Z-препаратов, внедренным в клиническую практику, стал зопиклон. В значительной мере он оправдал надежды, возлагавшиеся на данную группу лекарственных средств, оказывая выраженный гипнотический эффект при отсутствии влияния на структуру сна. В то же время прием

зопиклона в ряде случаев связан с отрицательными субъективными ощущениями: слабостью, подавленным настроением, металлическим или горьким вкусом во рту, иногда – тошнотой и рвотой. Наконец, что пожалуй наиболее существенно, зопиклон все же может быть причиной в той или иной степени постсомнического синдрома (хотя и существенно менее выраженного по сравнению с бензодиазепинами или доксиламином).

Все вышесказанное ограничивает возможности применения зопиклона у лиц с сопутствующей соматической патологией, при выраженных нарушениях мозгового кровообращения (в том числе при постинсультной инсомнии), у лиц пожилого и старческого возраста. Кроме того, зопиклон не является препаратом выбора у многочисленной категории пациентов с доминированием пресомнических нарушений, требующих воздействия прежде всего на фазу засыпания, поскольку у многих из них (особенно при неврозах) фазность сна не нарушена, и они не нуждаются в длительном снотворном действии – до 8 часов, которое характерно для зопиклона [9, 14]. Поэтому данный препарат показан преимущественно при частых ночных пробуждениях с их преобладанием во второй половине ночи, а также при ранних утренних пробуждениях, т.е. в ситуациях, когда необходимо, в первую очередь, обеспечить длительность гипнотического эффекта, однако не при нарушениях процесса засыпания, которые, как уже упоминалось, преобладают в структуре инсомний в целом.

В меньшей степени, но все же свойственны вышеперечисленные недостатки и второму представителю небензодиазепинов – золпидему. К сожалению, в настоящее время этот препарат не представлен на фармацевтическом рынке Украины.

Исходя из того, что основным принципом фармакотерапии инсомний в целом, а прежде всего пресомнических нарушений должен быть выбор для лечения максимально «короткоживущих» препаратов с быстрым периодом полувыведения, не обладающих постсомническими эффектами и влиянием на функциональные системы организма [1, 3, 18], особого внимания заслуживает третий, самый «молодой» представитель Z-препаратов – залеплон.

Следует отметить, что он существенно отличается от других Z-препаратов (зопиклона и золпидема), как по своей химической структуре и механизмам действия, так и по клиническим эффектам и параметрам безопасности. Главной его фармакологической особенностью, определяющей весь спектр эффектов, является максимальная селективность действия среди всех снотворных средств в целом и проявляющаяся на 4-х уровнях структурно-функциональной организации в ЦНС:

- 1) ГАМК-А-рецепторы (ГАМК-бензодиазепин-рецепторно-ионофорный комплекс);
- 2) α -субъединица-ГАМК-А-рецептора (локализованы преимущественно в сером веществе различных участков головного мозга);
- 3) ω -1-рецепторы (локализованы на α -субъединице ГАМК-А-рецептора и связана топографически и функционально с хлорным ионофором (каналом), через активацию которого реализуется снотворное действие);

4) омега-рецепторы на подтипе α -1 α -субъединицы (именно этот подтип α -субъединицы вовлечен в непосредственную регуляцию сна, в частности процесса засыпания).

Подобная «ступенчатая» селективность (от ГАМК-А-рецептора в целом до отдельных его молекулярных структур в различных участках ЦНС) является в известной мере уникальным феноменом для нейрофармакологических средств в целом, а среди снотворных средств свойственна только залеплону [10, 19, 20, 24]. Именно рассмотренная селективность действия определяет как его эффективность, так и безопасность в лечении инсомний.

Кроме того, существенным и своеобразным преимуществом данного препарата, не свойственным другим Z-препаратам и бензодиазепинам, является его воздействие на физиологическую систему регуляции сна – активация высвобождения мелатонина, что способно усиливать его гипнотические эффекты [9]. Таким образом, это свидетельствует о способности не только оказывать прямое снотворное действие, но и активировать естественную систему контроля биоритмов, то есть оказывать адаптогенное действие, не характерное ни для одного из других снотворных средств (кроме препаратов самого мелатонина, которые, однако, обладают весьма слабым и непостоянным гипнотическим эффектом). Поскольку любая инсомния может рассматриваться как конфликт адаптации [1], то наличие подобного механизма действия обеспечивает не только «разовое» снотворное действие при однократном применении, но и способствует нормализации хронобиологических процессов в ЦНС при курсовом назначении.

Залеплон также имеет благоприятные фармакокинетические параметры, исключительно важные именно для снотворного средства. Он максимально быстро достигает пика концентрации в плазме крови (меньше, чем через 1 час после приема) и также быстро выводится из организма (период полувыведения – 1-1,5 часа); ему не свойственна кумуляция, в том числе и у пациентов пожилого возраста, а его клинические эффекты являются строго дозозависимыми [16, 21]. В отличие от зопиклона, у залеплона отсутствуют активные метаболиты, образующиеся в процессе биотрансформации в организме. Это позволяет говорить о большей прогнозируемости лечения, меньшем риске развития побочных эффектов, возможности безопасно применять данный препарат в пожилом и старческом возрасте, когда потребность в снотворных средствах существенно возрастает [26].

К основным клиническим эффектам и особенностям действия залеплона относятся:

1. Максимально быстрое из всех современных средств наступление снотворного эффекта (в течение 10 минут после приема), что делает его препаратом выбора в лечении пресомнических расстройств [13, 18, 20, 22, 24]. Также возможно применение при пробуждениях в первой половине ночи. Однако необходимо предусмотреть длительность сна не менее 4-х часов после приема препарата. Этот «дуализм» клинических возможностей залеплона (единственный среди других снотворных средств) существенно расширяет круг пациентов с инсомнией, у которых целесообразно назначение данного средства. В то же время

при частых ночных пробуждениях или раннем утреннем пробуждении применение залеплона нецелесообразно.

2. Отсутствие влияния на структуру сна (в отличие от бензодиазепинов), что позволяет обеспечить сон, максимально близкий к физиологическому, без проявлений постсомнического синдрома, и оптимизировать комплаенс при его применении [13, 27].

3. Отсутствие негативного влияния на психомоторную и когнитивную симптоматику, что позволяет управлять автомобилем, работать со сложной техникой, обеспечивать усвоение новой информации [14, 20]. Этим залеплон отличается не только от бензодиазепинов или доксиламина, но и от зопиклона и золпидема, при применении которых ухудшаются процессы координации, концентрации внимания, консолидации памяти, что неизбежно осложняет полноценное социальное функционирование при их применении [14, 25].

4. Наличие долгосрочного эффективного клинического действия – сохранение эффективности в течение 1 года при курсовом применении без ее снижения в процессе лечения, без развития привыкания, рикошетной инсомнии и синдрома отмены, что нехарактерно для других снотворных средств [8, 28]. В то же время рекомендуемый стандартный курс составляет 7-14 дней с возможностью периодического повторения, в зависимости от клинической необходимости и состояния пациента.

5. Высокая степень безопасности – отсутствие соматических и неврологических осложнений в процессе лечения, в том числе и у лиц пожилого и старческого возраста, что делает залеплон препаратом выбора в гериатрии при наличии пресомнических расстройств [12, 13]. Однако следует помнить, что это справедливо только при условии использования рекомендуемой дозы – однократно 10 мг/сут. Превышение этой дозы при вечернем приеме, либо ее повторный прием при ночном пробуждении может негативно повлиять на общее самочувствие пациентов, способствовать развитию постсомнического синдрома, когнитивных и психомоторных нарушений при отсутствии реального усиления снотворного действия. Кроме того, не рекомендуется прием препарата беременным (отсутствие специальных исследований в этой популяции), а также в период лактации (возможно проникновение препарата в грудное молоко) и при синдроме апноэ во сне, когда исключен прием любых снотворных средств.

6. Ограниченный потенциал межлекарственного взаимодействия (по сравнению с бензодиазепинами), что позволяет широко применять залеплон в рамках комбинированной терапии с другими сомато- и нейротропными средствами при условии тщательного соблюдения дозового режима и учета индивидуальной реакции пациента [15]. Нежелательно сочетать препарат с алкоголем.

Клинико-фармакологические преимущества данного средства в аспекте его эффективности и безопасности в сравнении с другими, часто назначаемыми снотворными средствами (зопиклоном и доксиламином), представлены в таблице.

Таким образом, сегодня залеплон можно рассматривать как препарат выбора в лечении инсомний при различных формах неврологической патологии. Один из препаратов залеплона, представленных в Украине, зарегистрирован

Таблица. Сравнительные клинико-фармакологические эффекты основных снотворных средств

Клинико-фармакологические характеристики	Зопиклон	Доксиламин	Залеплон
Длительность засыпания	30 мин	30-60 мин	до 10 мин
Время достижения пика концентрации в плазме крови	1,6 часа	2-3 часа	до 1 часа
Период полувыведения	5-6 часов	10 часов	1 час
Постсомнический синдром	±	+	–
Антихолинергическое действие (сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания, нарушение аккомодации)	–	+	–
Миорелаксирующий эффект	+	–	–
Металлический вкус и/или горечь во рту	часто	–	–
Уменьшение частоты приступов апноэ во время сна	–	–	+

под торговым названием Селюфен (Польша, Пабяницкий фармацевтический завод Польфа АТ.) в форме капсул, в дозе 10 мг, произведенном в соответствии с европейскими критериями качества, позволяющими обеспечить максимальную эффективность и безопасность лекарственного средства.

На сегодняшний день в Украине практический выбор снотворных препаратов весьма ограничен. В связи с чем в качестве инструмента фармакотерапии инсомний применяются средства из других фармакологических групп: седатики, анксиолитики, антидепрессанты и т.д., что естественно не способствует направленной, патогенетически обоснованной коррекции нарушений сна независимо от их природы. С этой целью необходимо использование истинных снотворных средств – гипнотиков, среди которых заметное место занимает залеплон (Селюфен). Широкое внедрение данного препарата в отечественную неврологическую практику будет способствовать дальнейшему прогрессу в фармакотерапии инсомний и сомнологии в целом.

Литература

1. Аведисова А.С. Терапия расстройств сна: современные подходы к назначению гипнотиков [Текст]: монография / А.С. Аведисова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 2008. – ил., табл. – Библиогр.: 111 с.
2. Адаменко Р.Я. Сон та здоров'я людини / Р.Я. Адаменко, Ю.І. Головченко // Сімейна Мед. – 2004. – № 1. – С. 5-11.
3. Бурчинский С.Г. Современные снотворные средства / С.Г. Бурчинский // Вісник Фармакол. Фарм. – 2001. – № 1-2. – С. 27-32.
4. Бурчинский С.Г. Анксиолитики: проблема выбора // С.Г. Бурчинский // Здоров'я України. – 2006. – № 23/1. – С. 76.
5. Карвасарский Б.Д. Неврозы / Б.Д. Карвасарский – М.: Медицина, 1990. – 573 с.
6. Полуэтов М.Г. Современные представления о синдроме инсомнии с учетом требований Международной классификации

расстройств сна и подходы к ее лечению / М.Г. Полуэтов, С.А. Центерадзе // Журн. Неврол. Психиат. – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 92-97.

7. Хаустова О.О. Сучасні підходи до лікування порушень сну / О.О. Хаустова, О.С. Чабан // Сімейна Мед. – 2004. – № 1. – С. 8-11.

8. Long term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia / S. Ancoli-Israel, G.S. Richardson, R.M. Mangano, L. Jenkins, P. Hall, W.S. Jones // Sleep Med. – 2005. – V. 6. – P. 107-113.

9. Bodizs R. Sleep-modulation and hypnotics: effects of benzodiazepine-receptor's agonists / R. Bodizs // Neuropsychopharmacol. Hung. – 2006. – V. 8. – P. 113-125.

10. Damgen K. Damgen K. Zaleplon displays a selectivity to recombinant GABA(A) receptors different from zolpidem, zopiclone and benzodiazepines / K. Damgen, H. Luddens // Neurosc. Res. Commun. – 1999. – V. 25. – P. 139-148.

11. M.K. Derekgolu. Sleep disorders and efficacy of pharmacotherapy in neurological practice / M.K. Derekgolu, P. Seimer, A. Peterson // Int. Rev. Neurol. Pract. – 2014. – V. 3. – P. 68-87.

12. Doghranj P.P. Treatment of insomnia with zaleplon, a novel sleep medication / P.P. Doghranj // Int. J. Clin. Pract. – 2001. – V. 55. – P. 329-334.

13. Ebbens M.M., Clinical evaluation of zaleplon in the treatment of insomnia / M.M. Ebbens, J.C. Verster // Nat. Sci. Sleep. – 2010. – V. 2. – P. 115-126.

14. M. Hall-Porter. The effect of two benzodiazepine receptor agonist hypnotics on sleep-dependent memory consolidation / Janine M. Hall-Porter, Paula K. Schweitzer, Rhody D. Eisenstein, Hasan Ali H. Ahmed, James K. Walsh // J. Clin. Sleep Med. – 2014. – V. 10. – P. 27-34.

15. Hesse L.M. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon / L.M. Hesse, von L.L. Moltke, D.J. Greenblatt // CNS Drugs. – 2003. – V. 17. – P. 513-532.

16. Heydorn W.E. Zaleplon – a review of a novel sedative hypnotic used in the treatment of insomnia / W.E. Heydorn // Exp. Opin. Invest. Drugs. – 2000. – V. 9. – P. 841-858.

17. Kryger M.N. Principles and practice of sleep medicine / M.N. Kryger, T. Roth, W.C. Dement – W.B. Saunders & Co, 1994. – 386 p.

18. Pharmacological treatment of insomnia / Janette D. Lie, Kristie N. Tu, Diana D. Shen, Bonnie M. Wong // Pharmacol. Ther. – 2015. – V. 40. – P. 759-768.

19. Muller W.E. Pharmacology of the GABA-ergic/Benzodiazepine System / W.E. Muller // Pharmacology of Sleep. – Berlin: Springer, 1995. – P. 211-242.

20. Patat A. Pharmacodynamic profile of zaleplon, a new non-benzodiazepine hypnotic agent / A. Patat, I. Paty, I. Hindmarch // Hum. Psychopharmacol. – 2001. – V.16. – P. 369-392.

21. Rosen A.S. Zaleplon pharmacokinetics and absolute bioavailability / A.S. Rosen, P. Fournié, M. Darwish, P. Danjou, S.M. Troy // Biopharm. Drug Dispos. – 1999. – V. 20. – P. 171-175.

22. Saddicha S. Diagnosis and treatment of chronic insomnia / S. Saddicha // Ann. Ind. Acad. Neurol. – 2010. – V. 13. – P. 94-102.

23. Sebastiani P.A. Gandolfi L. Insomnia as a medico-social problem: pharmacological approach / P.A. Sebastiani, L. Gandolfi // Med. Clin Psychol. – 2012. – V. 8. – P. 128-140.

24. Stahl S.M. Essential Psychopharmacology / S.M. Stahl – Cambridge: Cambridge Univ. Press, 2013. – 608 p.

25. Troy S.M. Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam on memory, learning, and psychomotor performance / S.M. Troy, I. Lucki, M.A. Unruh, W.H. Cevallos, C.A. Leister, P.T. Martin, P.M. Furlan, R. Mangano // J. Clin. Psychopharmacol. – 2000. – V. 20. – P. 328-337.

26. Verster J.C. Residual effects of middle-of-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance / J.C. Verster, E.R. Volkerts, A.H. Schreuder, E.J. Eijken, van J.H. Heuckelum, D.S. Veldhuijzen, M.N. Verbaten, I. Paty, M. Darwish, P. Danjou, A. Patat // J. Clin. Psychopharmacol. – 2002. – V. 22. – P. 576-583.

27. Walsh J.K. A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia / J.K. Walsh, G.W. Vogel, M. Scharf et al. // Sleep Med. – 2000. – V. 1. – P. 41-49.

28. Zammit G.K. The importance of residual effects when choosing a hypnotic: the unique profile of zaleplon / G.K. Zammit, J.A. Kramer // Prim. Care Companion J. Clin. Psychiat. – 2001. – V. 3. – P. 53-60.

Ⓢ