

Любовь, похожая на сон... А что будет при бессоннице?

А. Л. Вёрткин

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

Нарушение сна — часто встречающееся в настоящее время состояние. К факторам риска, предрасполагающим к развитию бессонницы, относятся женский пол, пожилой возраст, низкий уровень образования, депрессия, безработица, разведенный статус либо статус вдовы/вдовца. Лечение инсомнии включает немедикаментозные и медикаментозные воздействия. Среди лекарственных препаратов сейчас все чаще применяется мелатонин.

Ключевые слова: нарушения сна, инсомния, полисомнография, депрессия, бензодиазепины, мелатонин.

По данным ВОЗ, полученным из 15 регионов земного шара, около 27% населения имеют трудности, связанные со сном. Жертвой бессонницы может стать любой, однако к факторам риска бессонницы относят женский пол, пожилой возраст, низкий уровень образования, депрессию, безработицу, разведенный статус либо статус вдовы/вдовца. Женщины в 1,4 раза чаще, чем мужчины, жалуются на нарушения сна [27, 33]. Распространенность бессонницы увеличивается с 25% у взрослого населения почти до 50% у пожилых людей [18].

Жертвами бессонницы были многие творческие люди, обладающие сверхчувствительностью, впечатлительностью, восприимчивостью, т. е. возбудимым типом нервной системы. Пожалуй, нет писателя, а тем более поэта, который не страдал бы от бессонницы. С. Есенин, по мнению исследователей, был доведен до самоубийства не только алкоголизмом, но и его верной спутницей — бессонницей [1]. «Что касается моего теперешнего образа жизни, то прежде всего я должен отметить бессонницу, которую страдаю в последнее время. Если бы меня спросили: что составляет теперь главную и основную черту твоего существования? Я ответил бы: бессонница», — так описывал свои ощущения А. П. Чехов в рассказе «Скучная история». А вот другая история от М. Цветаевой, всю жизнь страдавшей нарушениями сна, вызванными особенностями «поэтической» нервной системы, запойным курением и неумеренным употреблением черного кофе: «После бессонной ночи слабеют руки» [1].

Бессонница, или, более правильно с медицинской точки зрения, инсомния, определяется как повторяющиеся трудности с засыпанием, поддержанием сна, его консолидацией или качеством, что происходит несмотря на наличие адекватной возможности для сна и приводит в той или иной мере к дисфункции сна в дневное время [22].

В 2014 г. вышла международная классификация нарушений сна (третье издание), опубликованная Американской академией медицины сна, в которой инсомнии подразделяют на хронические, кратковременные, прочие и изолированные симптомы и варианты нормы. Хроническая инсомния, в свою очередь, включает психофизиологическую (первичную), идиопатическую, парадоксальную, неадекватную гигиену сна, поведенческую, инсомнию детства и коморбидную. Кратковременная бессонница длится до 1 месяца. Такую бессонницу часто называют приспособительной, так как она обычно возникает в условиях острого стресса. Любые хронические инсомнии имеют ряд послед-

ствий для здоровья пациента, а также нарушают профессиональную и социальную сферы жизнедеятельности.

Несмотря на недостаточность сна, многие пациенты с бессонницей не испытывают чрезмерной сонливости в дневное время. К распространенным жалобам при наличии дневных эффектов инсомнии относят слабость, усталость, недостаток энергии, раздражительность, снижение производительности труда, нарушение концентрации внимания.

В большинстве случаев диагноз инсомнии клинический. Необходимый перечень мероприятий включает опрос, физикальное обследование, дневник сна, лабораторную и функциональную диагностику (ночную оксиметрию, полисомнографию, актиграфию). Заслуживают внимания распространенные на Западе анкеты для диагностики инсомнии: Питтсбургский индекс качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) и Шкала сонливости Эпворс (Epworth Sleepiness Scale).

Опрос пациента является наиболее важной частью диагностики инсомнии. Он должен включать в себя следующее [23]:

- общемедицинский и психиатрический опрос для выявления коморбидных заболеваний;
- оценку сонливости (например, по Шкале сонливости Эпворс, Epworth Sleepiness Scale);
- составление двухнедельного дневника сна для определения состояния цикла «сон — бодрствование» и его изменчивости.

Для установления сроков бессонницы рекомендуются следующие вопросы: есть ли трудности с засыпанием, частые пробуждения, ранние утренние пробуждения. Если проблема в засыпании, чувствуете ли Вы сонливость, когда ложитесь в постель?

Чтобы определить распорядок сна, необходимо получить ответы на другие вопросы: в какое время Вы ложитесь спать и встаете? Вы ложитесь спать и встаете в одно и то же время каждый день? Как ложитесь спать и встаете по выходным? Были ли в последнее время изменения в обычном распорядке?

Важно уточнить условия, в которых спит пациент: какова температура, постельный комфорт, уровень шума и света, спит ли он лучше вне дома (например, в гостинице).

Для оценки гигиены сна в беседе с пациентом следует задать такие вопросы:

1. Перед сном Вы отдыхаете или работаете?
2. Читаете ли Вы, смотрите ли телевизор в постели?

Вёрткин Аркадий Львович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

3. Оставляете ли включенным свет или телевизор ночью? Что Вы делаете, если не можете заснуть?
 4. Если Вы просыпаетесь среди ночи, получается ли заснуть вновь? Если нет, что делаете?
 5. Спите ли Вы в дневное время?
 6. Занимаетесь ли Вы спортом? Если да, в какое время?
- Существенными являются также вопросы о сопутствующих симптомах:

1. Есть ли храп (при синдроме ночного апноэ)?
2. Было ли апноэ при свидетелях?
3. Имеются ли беспокойное ощущение в ногах в положении лежа, ритмичные движения ногами в ночное время, беспорядочно расположенные простыни утром (при синдроме «беспокойных» ног и расстройстве сна с периодическим движением конечностей)?

Для оценки наличия симптомов тревожных состояний и депрессий в скрининге помогут ответы на следующие вопросы:

1. Беспокоило ли Вас чувство подавленности или безнадежности за последний месяц?
2. Беспокоило ли Вас отсутствие интереса или удовольствия от повседневной деятельности за последний месяц?

Пациент, который отвечает «нет» на оба вопроса, вряд ли страдает от сильной депрессии.

Вероятность развития депрессии у пациентов с бессонницей в 9,8 раз выше, а вероятность появления тревожно-го расстройства — в 17,3 раза выше, чем у лиц без инсомнии [7]. Метаанализ, проведенный С. Baglioni и соавт., показал, что у людей с бессонницей, но без депрессии риск развития депрессии в 2 раза выше, чем у людей без нарушения сна [2].

Необходимо выяснить, какие препараты принимает пациент, так как некоторые из них могут вызывать нарушения сна (табл.).

Физикальное обследование дает представление о заболеваниях, которые могут ухудшить сон. Среди них известны: хронические болевые синдромы любой этиологии, ХОБЛ, аденома простаты, хроническая болезнь почек, синдром хронической усталости, фибромиалгия, неврологические расстройства и др. Среди обследованных нами 772 мужчин и женщин в возрасте от 20 до 98 лет хроническая инсомния чаще встречалась при заболеваниях сердца (21% против 9,5% у пациентов без болезни сердца), АГ (43,1% против 18,7%), неврологических заболеваниях (7,3% против 1,2%), проблемах с дыханием (24,8% против 5,7%) или с мочеиспусканием (19,7% против 9,5%), при

Таблица. Лекарственные препараты, которые могут нарушить сон

Бета-блокаторы	Блокаторы кальциевых каналов
Тиазидные диуретики	Клофелин
Кортикостероиды	Теофиллин
Бронходилататоры	Вазодилататоры
Оральные контрацептивы	Гормоны щитовидной железы и некоторые антидепрессанты (флуоксетин)

Примечание. Необходимо уточнить, не принимает ли пациент безрецептурные препараты либо лечебные травы.

хронической боли (50,4% против 18,2%) и желудочно-кишечных проблемах (33,6% против 9,2%).

Инсомния не так безобидна, какой может показаться на первый взгляд. Ее последствиями могут быть нарушение концентрации внимания, ухудшение памяти, невозможность справиться с незначительными стрессами, снижение интереса к семейным и социальным взаимоотношениям, качества жизни, более чем двухкратное увеличение риска ДТП, связанное с усталостью [9, 19].

В США в 2009 г. исследование лиц с короткой продолжительностью сна выявило повышенный риск развития АГ, по степени сопоставимый с таковым при синдроме ночного апноэ [29]. Канадское исследование пациентов с нормальным АД и хронической бессонницей показало более высокое САД в ночное время и отсутствие физиологического снижения АД при переходе дня в ночь [10]. В исследовании CARDIA короткий сон оказался предвестником значительно более высокого уровня АД в течение ближайших 5 лет [8].

Таким образом, врачи должны понимать, что бессонница требует своевременного распознавания и лечения в целях снижения морбидности и улучшения качества жизни пациентов.

Лечение инсомнии направлено на улучшение качества сна, устранение ее проявлений в дневное время и включает медикаментозное и немедикаментозное воздействия [6, 23]. К немедикаментозным методам относят когнитивно-поведенческую терапию, соблюдение гигиены сна и точечный массаж [4, 25, 26].

С начала XIX в. для лечения бессонницы использовали алкоголь и опиаты. В конце XIX в. появился хлоралгидрат. С начала XX в. до 1960-х гг. применяли барбитураты, а в начале 1960-х гг. появились первые бензодиазепины — флуразепам и квазепам. Известно, что Элвис Пресли поглощал медикаменты в огромных количествах, а Мэрилин Монро делала себе клизмы с хлоралгидратом — менее сильные снотворные на нее уже не действовали.

«В бессоннице ужасно то, что остаешься в собственном обществе дольше, чем тебе это надо», — говорил К. И. Чуковский. Однажды он до того хотел спать, но не мог погрузиться в спасительную дремоту, что начал бить себя кулаками по голове. Доведенный до отчаяния, детский поэт обратился за помощью к врачам, которые выписали новомодные в то время снотворные препараты. В итоге к нарушениям сна прибавилась зависимость от таблеток. «Барбитураты виноваты, что мы с тобой дегенераты», — горько шутил поэт [1].

Группы препаратов для медикаментозного лечения инсомнии: седативно-гипнотические (бензодиазепины, агонисты ГАМК-рецепторов, рецепторов орексина и мелатонина), антидепрессанты с седативным эффектом, антигистамины, мелатонин, БАДы [17, 20].

Среди бензодиазепинов выделяют препараты длительного (флуразепам, квазепам), средней продолжительности (темазепам, эстазолам) и короткого действия (триазолам). Бензодиазепины широко использовались до 1980-х гг., когда толерантность, зависимость и дневные побочные эффекты были признаны основными ограничивающими факторами их применения. Не рекомендуется использовать бензодиазепины более 1–2 недель. Они противопоказаны при синдроме ночного апноэ.

К группе небензодиазепиновых агонистов ГАМК-рецепторов относят так называемые «Z-препараты»

(все они содержат в своем названии букву Z): зопиклон, золпидем и залеплон. Они отличаются по структуре от бензодиазепинов, но тоже связываются с ГАМК-рецепторами, усиливая ингибирующий эффект γ -аминобензойной кислоты. Они вызывают меньший эффект привыкания, чем бензодиазепины, подходят для лечения кратковременной бессонницы как в виде монотерапии, так и в сочетании с немедикаментозным лечением.

Система орексиновых нейропептидов является центральным механизмом в поддержании состояния бодрствования. Блокировка связывания орексина А и орексина В с их рецепторами OX1R и OX2R с помощью суворексанта подавляет состояние бодрствования. Препарат суворексант был одобрен FDA в августе 2014 г. Он показан при трудностях с засыпанием и поддержанием сна.

Агонисты рецепторов мелатонина применяют для лечения «не-24-часового циркадного расстройства», встречающегося почти исключительно у слепых людей [5], среди них тасимелтеон и рамелтеон. Тасимелтеон в исследованиях укорачивал период засыпания, не влиял на продолжительность сна и не оставлял побочных эффектов утром следующего дня [24].

Седативные антидепрессанты, такие как амитриптилин, нортриптилин, доксепин, мirtазапин, в лечении бессонницы используются нечасто. К побочным эффектам этих препаратов относят: антихолинергические (из-за которых

они противопоказаны при глаукоме и ДГПЖ), седацию в дневное время, увеличение веса, сухость во рту, ортостатическую гипотензию, сердечные аритмии (удлинение QRS, QT).

Антигистаминные препараты могут иметь некоторую субъективную пользу, но их долгосрочная эффективность и безопасность не были доказаны. Регулярное использование этих препаратов пациентами, страдающими бессонницей, не рекомендуется [23].

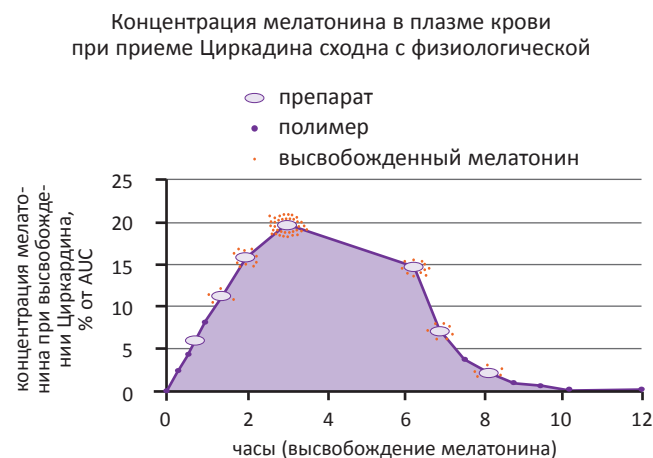
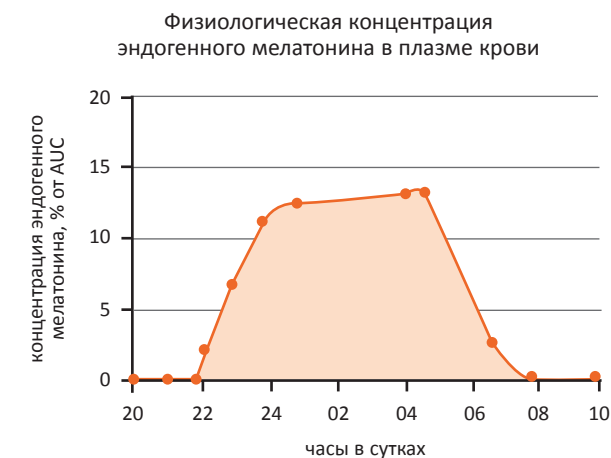
На сегодняшний день все возрастающий интерес вызывают препараты мелатонина — естественного регулятора цикла «сон — бодрствование».

Мелатонин выделяется шишковидной железой. Его концентрация в крови повышается во время сна и снижается в период бодрствования. Выработка мелатонина снижается с возрастом [21]. Многочисленные исследования доказали наличие антиоксидантных, нейропротективных и нейропролиферативных свойств мелатонина. Он легко проникает сквозь мембраны и гематоэнцефалический барьер [28].

Терапия мелатонином является наиболее физиологичным способом коррекции нарушений сна, в особенности это относится к его пролонгированной форме (*рис.*). В России зарегистрирован препарат Циркадин, содержащий мелатонин с пролонгированным высвобождением. У больных старше 55 лет с первичной инсомнией он улучшает качество сна и утреннюю бодрость [12] (*см. рис.*).

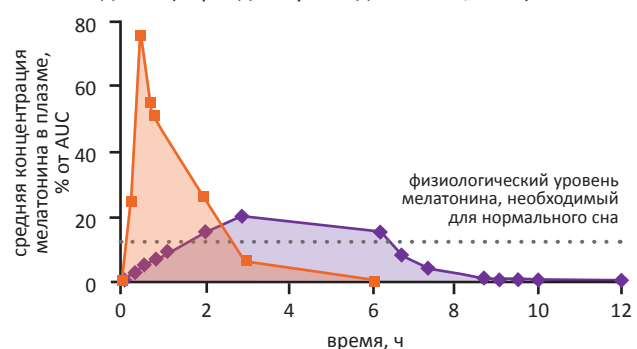
Рис. Изменение концентрации мелатонина в течение суток и влияние его на качество сна.

Примечание: AUC — Area Under Curve (площадь под кривой)

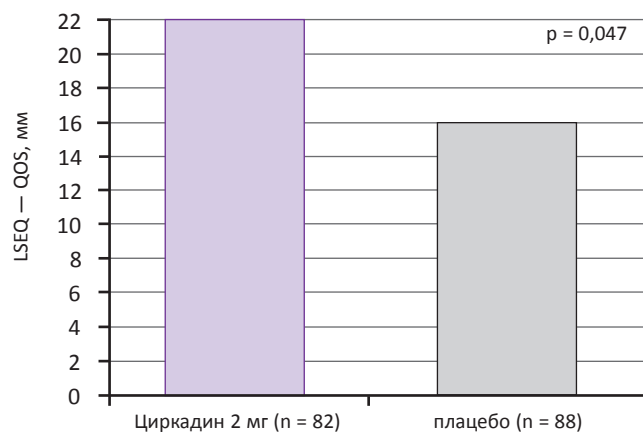


Циркадин обеспечивает поступление мелатонина в течение всей ночи в отличие от мелатонина быстрого высвобождения

- мелатонин быстрого высвобождения (период полувыведения — 1–1,5 ч)
- ◆ Циркадин — мелатонин пролонгированного высвобождения (период полувыведения — 3,5–4 ч)



Улучшение качества сна согласно опроснику Leeds sleep evaluation questionnaire — Quality of Sleep (LSEQ — QOS)



В исследованиях с участием 791 пациента в возрасте 18–80 лет с первичной инсомнией было показано, что мелатонин укорачивал период засыпания и увеличивал общую продолжительность сна, а также улучшал дневные показатели у пациентов в возрасте 55 лет и старше. Действие сохранялось или усиливалось в течение 6-месячного периода при отсутствии признаков толерантности [30]. Мелатонин оказался эффективным и безопасным при приеме в сочетании с антигипертензивными, антидиабетическими, липидснижающими и противовоспалительными препаратами, в частности у лиц пожилого и среднего возраста с гипертонической болезнью [13, 14].

Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило мелатонин длительного высвобождения для пациентов в возрасте 55 лет и старше в качестве монотерапии для кратковременного лечения (до 13 недель) первичной бессонницы [16].

В исследовании Neurim VII в группе Циркадина показано более выраженное улучшение качества сна по шкале Лидского опросника для оценки сна в сравнении с группой плацебо у пациентов 55 лет и старше с бессонницей. При этом отмечено, что препарат сохраняет утреннюю бодрость и дневную активность, не вызывает синдрома отмены. Циркадин, в отличие от мелатонина быстрого высвобождения, улучшает контроль ночного АД

у больных с АГ, а у пациентов с СД нормализует уровень гликемии.

Во всех проведенных исследованиях мелатонин показал благоприятный профиль безопасности и был сопоставим с плацебо по типу и частоте побочных эффектов [3, 12, 15, 30, 32].

Интересным и крайне важным представляется тот факт, что данный препарат не влияет на выработку собственного мелатонина, а также не вызывает зависимости и возвратной бессонницы ни после 3 недель [12, 32], ни после 26 недель [18, 31], ни после 52 недель приема [11].

В дальнейшем возможны расширение показаний к применению мелатонина (возрастные критерии, другие виды инсомнии, долгосрочная эффективность), оценка его роли в замене других снотворных препаратов, а также изучение применения мелатонина в иных клинических ситуациях.

Заключение

Нарушения сна — актуальная проблема современности, от них страдает каждый третий пациент на планете, а в пожилом возрасте — каждый второй. Для терапии инсомнии применяется мелатонин — наиболее физиологичный препарат для коррекции нарушений сна, в особенности это относится к его пролонгированной форме (препарат Циркадин).

Литература

1. Официальный сайт А. В. Кирьяновой. URL: <http://kiryanova.com/bessonnica.html> (дата обращения — 15.08.2015).
2. Baglioni C., Battagliese G., Feige B., Spiegelhalder K. et al. *Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies // J. Affect. Disord.* 2011. Vol. 35. N 1–3. P. 10–19.
3. *Circadin 2 mg prolonged-release tablets. Summary of product characteristics.* 2008. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000695/human_med_000701.jsp&murl=menus/me dicines/medicines.jsp&jsenabled=true (дата обращения — 15.08.2015).
4. Edinger J. D., Means M. K. *Cognitive-behavioral therapy for primary insomnia // Clin. Psychol. Rev.* 2005. Vol. 25. N 5. P. 539–558.
5. FDA approves Hetlioz: first treatment for non-24 hour sleep-wake disorder. URL: www.fda.gov (дата обращения — 15.08.2015).
6. Fernández-San-Martín M. I., Masa-Font R., Palacios-Soler L., Sancho-Gómez P. et al. *Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Sleep Med.* 2010. Vol. 11. N 6. P. 505–511.
7. Ford D. E., Kamerow D. B. *Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? // JAMA.* 1989. Vol. 262. N 11. P. 1479–1484.
8. Knutson K. L., Van Cauter E., Rathouz P. J., Yan L. L. et al. *Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study // Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. N 11. P. 1055–1061.
9. Krystal A. D. *Treating the health, quality of life, and functional impairments in insomnia // J. Clin. Sleep Med.* 2007. Vol. 3. N 1. P. 63–72.
10. Lanfranchi P. A., Pennestri M. H., Fradette L., Dumont M. et al. *Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implications for cardiovascular risk // Sleep.* 2009. Vol. 32. N 6. P. 760–766.
11. Lemoine P., Garfinkel D., Laudon M., Nir T. et al. *Prolonged release melatonin for insomnia — an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal // Ther. Clin. Risk Manag.* 2011. N 7. P. 301–311.
12. Lemoine P., Nir T., Laudon M., Zisapel N. *Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects // J. Sleep Res.* 2007. Vol. 16. N 4. P. 372–380.
13. Lemoine P., Wade A. G., Katz A., Nir T. et al. *Efficacy and safety of prolonged-release melatonin for insomnia in middle-aged and elderly patients with hypertension: a combined analysis of controlled clinical trials // Integr. Blood Press Control.* 2012. Vol. 5. P. 9–17.
14. Lemoine P., Zisapel N. *Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia // Expert Opin. Pharmacother.* 2012. Vol. 13. N 6. P. 895–905.
15. Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., Staner L. *The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia // Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009. Vol. 24. N 5. P. 239–249.
16. *Medical News Today Circadin (Prolonged-Release Melatonin) For Primary Insomnia Recommended For Approval In The EU (27 April 2007).*
17. Meolie A. L., Rosen C., Kristo D., Kohrman M. et al. *Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence // J. Clin. Sleep Med.* 2005. Vol. 1. N 2. P. 173–187.
18. Monane M. *Insomnia in the elderly // J. Clin. Psychiatry.* 1992. Vol. 5. Suppl. 3. P. S23–28.
19. Montagna P., Gambetti P., Cortelli P., Lugaresi E. *Familial and sporadic fatal insomnia // Lancet Neurol.* 2003. Vol. 2. N 3. P. 167–176.
20. Roth T., Heith Durrence H., Jochelson P., Peterson G. et al. *Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a model of transient insomnia // Sleep Med.* 2010. Vol. 11. N 9. P. 843–847.
21. Sack R. L., Lewy A. J., Erb D. L., Vollmer W. M. *Human melatonin production decreases with age // J. Pineal. Res.* 1986. Vol. 3. N 4. P. 379–388.
22. Sateia M. J. *International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications // Chest.* 2014. Vol. 146. N 5. P. 1387–1394.