

Клиническая оценка залеплона в лечении инсомнии

Пациенты с инсомнией (бессонницей) имеют трудности с засыпанием и/или поддержанием сна. В результате они просыпаются утром не отдохнувшими и в течение дня испытывают сонливость, что, в свою очередь, может оказывать негативное влияние на трудоспособность, вождение автомобиля и т.д. На протяжении жизни инсомния отмечается у 15-30% популяции. Нарушения сна часто сопутствуют другим заболеваниям, в частности психиатрическим, что значительно ухудшает качество жизни человека.

Лечение инсомнии включает фармакологические и поведенческие подходы. Во многих случаях улучшение гигиены сна позволяет облегчить проблемы с засыпанием. Фармакологическая терапия на протяжении многих десятилетий подразумевала преимущественное использование бензодиазепиновых гипнотиков. Эти препараты эффективны в лечении краткосрочной инсомнии, однако проявляющиеся на следующий день после приема резидуальные симптомы, такие как снижение внимательности и сонливость, могут негативно влиять на повседневную активность. К существенным недостаткам бензодиазепинов также относятся развитие толерантности, зависимости, синдром отмены и потенциал злоупотребления. Этих недостатков лишены новые небензодиазепиновые снотворные: зопиклон, золпидем и залеплон – так называемые Z-препараты. Основная задача при их разработке состояла в том, чтобы получить снотворные с улучшенным профилем безопасности, но с эффективностью, по крайней мере, не уступающей таковой бензодиазепиновых производных. Настоящий обзор посвящен залеплону – наиболее современному Z-препарату.

Фармакология и фармакокинетика

Залеплон – пирозолпиримидиновый гипнотик, показанный для лечения инсомнии. Как и бензодиазепиновые препараты, он воздействует на рецепторы γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМКА) в центральной нервной системе (ЦНС). Большинство ГАМКА-рецепторов состоят из двух субъединиц. Однако в отличие от бензодиазепинов, связывающихся с ГАМКА-рецепторами неселективно, залеплон проявляет аффинность к $\alpha 1$ -, $\beta 2$ - и $\gamma 2$ -субъединицам рецептора, что обеспечивает избирательность снотворного действия.

После перорального приема залеплон быстро всасывается. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) и период полужизни ($t_{1/2}$) залеплона составляют около 1 ч. Более 99% препарата метаболизируется в печени посредством альдегидоксидазы и СУРЗА4 до фармакологически не активных метаболитов, которые после конъюгации выводятся с мочой.

Эффективность

Краткосрочное применение (< 2 нед)

В исследовании с участием пациентов с бессонницей и ассоциированным неврозом залеплон, который назначали в дозах 5 и 10 мг в течение 3 сут, эффективно уменьшал время засыпания и время до начала медленноволнового сна. Через 2 дня после завершения лечения инсомния не возобновилась (Sakamoto et al., 1998).

В двойном слепом исследовании Ancoli-Israel и соавт. (1999) изучали качество сна у 549 амбулаторных пожилых больных после 2-недельного лечения залеплоном 5 или 10 мг, золпидемом 5 мг или плацебо. Залеплон и золпидем значительно уменьшали время засыпания и увеличивали общую продолжительность сна. По сравнению с плацебо залеплон уменьшал время засыпания на 15-20 мин и увеличивал общую длительность сна на 40 мин.

По результатам исследования Drake и соавт., у пациентов с хронической инсомнией залеплон, назначаемый в дозе 10-60 мг, обеспечивает значительное дозозависимое уменьшение времени до достижения глубокого сна (Drake et al., 2000). При использовании всех доз залеплона наблюдалась тенденция к относительному увеличению длительности 3-й и 4-й стадий сна.

Долгосрочное применение (> 2 нед)

В исследовании Elie и соавт. (2000) 615 пациентов с инсомнией получали залеплон 5, 10 или 20 мг, золпидем 10 мг или плацебо на ночь в течение 4 нед. Залеплон в дозах 10 и 20 мг значительно

уменьшал время засыпания на протяжении всего исследования. В то же время для залеплона 5 мг этот эффект был статистически значимым только в первые 3 нед. В дозе 20 мг данный препарат также существенно увеличивал общую продолжительность сна. Аналогичные результаты были получены в исследовании Fry и соавт. (2000).

В двойном слепом исследовании 113 пациентов с первичной инсомнией получали залеплон 10 мг или плацебо в течение 35 дней (Walsh et al., 1998). Залеплон значительно уменьшал время засыпания и при этом не оказывал негативного влияния на архитектуру сна.

снижал субъективное время засыпания и увеличивал общую продолжительность сна.

В открытом исследовании Schwartz и соавт. (2004) 15 пациентов, пребывавших в психиатрическом стационаре, получали седативный антидепрессант тразодон 50-100 мг или залеплон 10-20 мг в режиме по потребности. Резидуальные побочные эффекты на следующий день после приема были значительно менее выраженными при использовании залеплона.

Ancoli-Israel и соавт. (2005) наблюдали пациентов в возрасте 65-95 лет, применявших залеплон 5 или 10 мг на

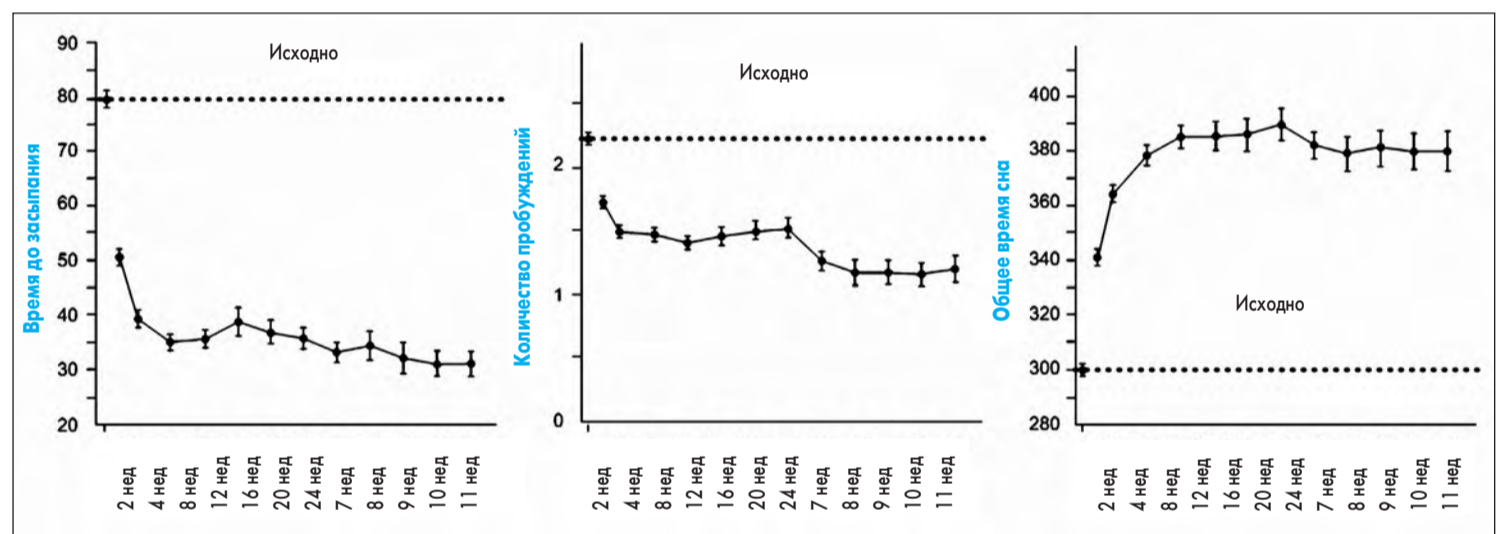


Рис. 1. Время до засыпания, количество пробуждений и общее время сна у пожилых пациентов, принимавших залеплон на ночь в течение 6-12 мес

результаты этих исследований свидетельствуют о том, что улучшение качества и продолжительности сна под действием залеплона сохраняется при длительной терапии.

Пожилые пациенты

В плацебо-контролируемом исследовании Hender и соавт. (2000) оценивали эффективность и безопасность залеплона 5 и 10 мг у 422 амбулаторных пациентов пожилого возраста. С помощью опросника определяли время засыпания, количество пробуждений и качество сна. В результате было продемонстрировано, что обе дозировки залеплона достоверно уменьшают время засыпания на 10-20 мин. По сравнению с плацебо залеплон 10 мг значительно улучшал качество сна.

Walsh и соавт. (2000) наблюдали 48 пациентов в возрасте 60-80 лет, получавших залеплон 2, 5 и 10 мг или плацебо. С помощью полисомнографии было установлено, что все три дозировки залеплона значительно уменьшали время засыпания и время до достижения глубокого сна. При назначении в дозах 5 и 10 мг залеплон также достоверно

протяжении 1 года. Первоначальное улучшение, выражавшееся в достоверном уменьшении времени засыпания, увеличении продолжительности сна и снижении частоты ночных пробуждений, сохранялось в течение всего периода наблюдения (рис. 1).

Дневной сон и работа в ночную смену

Залеплон 10 мг улучшал дневной сон у здоровых людей (Whitmore et al., 2004). При этом после пробуждения через 3,5 ч когнитивные способности, память и психомоторная функция не изменялись.

Damgen и соавт. (1999) изучали влияние залеплона 10 мг на послеобеденный сон (17.00-22.00), а также на функциональные способности и внимательность во время последующей работы в ночную смену. После пробуждения не было зафиксировано какого-либо негативного влияния препарата на функционирование и работоспособность.

Таким образом, залеплон может эффективно использоваться для индукции дневного сна без нежелательных резидуальных симптомов.

Эффект рикошета

После отмены снотворных препаратов может иметь место так называемый эффект рикошета, проявляющийся в более длительном засыпании, уменьшении общей продолжительности сна и увеличении количества ночных пробуждений. В отличие от золпидема, в клинических исследованиях с залеплоном 5 и 10 мг пациенты, прекращавшие прием препарата, не отмечали никаких симптомов рикошета (Ancoli-Israel et al., 1999; Elie et al., 1999; Fry et al., 2000; Walsh et al., 2000). У пожилых больных слабые проявления этого синдрома отмечались только при приеме залеплона в дозе 10 мг, но не в дозе 5 мг (Hender et al., 2000). В исследовании Ancoli-Israel и соавт. (2005) у амбулаторных пациентов пожилого возраста, принимавших залеплон в дозе 5 или 10 мг в течение 6-12 мес, после отмены терапии какие-либо симптомы рикошета не регистрировались.

Безопасность и переносимость

Побочные эффекты залеплона в целом менее продолжительные, более легкие и проходят быстрее по сравнению с таковыми бензодиазепиновых снотворных.

Beer и соавт. (1994) изучали безопасность залеплона в дозах 1, 5, 15 и 30 мг

у здоровых добровольцев. Препарат хорошо переносился, не изменял витальные функции, не влиял на электрокардиологические, электроэнцефалографические, гематологические и биохимические параметры.

У пациентов с инсомнией, находящихся на гемодиализе, залеплон в дозах 5 и 10 мг значительно улучшал общее качество сна, оцениваемое по Питтсбургскому опроснику, и уменьшал время засыпания, не оказывая негативного влияния на параметры диализа (Sabbatini et al., 2003).

В открытом исследовании с участием кормящих грудью женщин, которые получали залеплон в дозе 10 мг, было установлено, что проникновение препарата в грудное молоко является очень низким (0,013-0,017% от принятой дозы) и клинически незначимым (Darwish et al., 1999).

Лекарственные взаимодействия

В отличие от бензодиазепинов, залеплон не проявляет выраженных лекарственных взаимодействий. В частности, не отмечено взаимодействия с ибупрофеном (Hesse et al., 2003) и дигоксином

