

Дж. У. Уинклман, США

Расстройства сна: современные возможности терапии

Клинический пример. Женщина 77 лет с избыточным весом, артериальной гипертензией и артритом жалуется на расстройства сна «сколько себя помнит». В течение почти 50 лет на ночь принимала снотворные. Недавно семейный врач перевел ее с лоразепама (1 мг), который был эффективен, на тразодон (25 мг), успокоившись столь длительным приемом бензодиазепинового препарата. Пациентка проводит в постели 9 часов, с 23:00 до 8:00. Она редко испытывает трудности с засыпанием, но просыпается два-три раза за ночь с позывами на мочеиспускание, после чего около часа лежит в постели без сна, «просто беспокоясь». Описанный случай является типичной клинической проблемой. В этом обзоре рассмотрены разные стратегии ведения больных с расстройствами сна в свете доказательных данных, после чего автор дает свои рекомендации по ведению пациентки.

Примерно треть взрослого населения не удовлетворена сном вследствие трудности засыпания, ночных и ранних пробуждений (М.М. Ohayon, 2002). У большинства эти расстройства являются временными или не имеют большого значения в жизни. Если же продолжительная бессонница вызывает беспокойство и нарушает жизнедеятельность, может быть поставлен диагноз инсомнии.

Хроническая инсомния ассоциируется со снижением качества жизни, нарушением трудоспособности, повышает риск производственного травматизма. Кроме того, бессонница может быть фактором риска суицидов независимо от сопутствующей депрессии (J.D. Ribeiro et al., 2012). При нейропсихологическом тестировании выявляется дефицит сложных когнитивных функций, включая снижение рабочей памяти и способности переключения внимания (J.A. Shekleton et al., 2014), что нельзя объяснить только нарушением бдительности от недосыпания.

В старых диагностических классификациях выделялись первичная и вторичная инсомнии на основании обнаружения основного заболевания, служащего причиной нарушений сна. Однако причинно-следственные связи между различными соматическими, психическими заболеваниями и инсомнией часто двусторонние, поэтому сегодня такое разграничение считается ненадежным. В пятой редакции Руководства по диагностике и статистике психических расстройств Американской ассоциации психиатров (DSM-V) применен чисто описательный подход, который основан на частоте и длительности симптомов (табл. 1) и позволяет ставить диагноз инсомнии независимо или дополнительно к любым сопутствующим соматическим или психическим расстройствам. Если терапия этих заболеваний не приводит к нормализации сна, инсомнию следует лечить как отдельное расстройство.

Сопутствующие проблемы

Инсомнией чаще страдают женщины, люди пожилого возраста, лица с инвалидностью, а также трудоспособное население, работающее со сменными графиками (T. Roth et al., 2011). Примерно каждый второй случай инсомнии связан с психическими расстройствами (D.E. Ford et al., 1989), чаще всего это большое депрессивное расстройство, генерализованное тревожное или посттравматическое расстройства. Многие соматические заболевания также вызывают инсомнию, особенно связанные с нарушениями дыхания, болью, никтурией, желудочно-кишечными расстройствами и ограничениями подвижности (J.K. Walsh et al., 2011).

Хотя 80% пациентов с большим депрессивным расстройством страдают от бессонницы, примерно в половине этих случаев инсомния предшествовала началу расстройства настроения (М.М. Ohayon et al., 2003). В метаанализе 20 популяционных исследований установлено, что постоянная инсомния удваивает риск

развития большого депрессивного расстройства (С. Baglioni et al., 2011). Также инсомния ассоциируется с повышенным риском развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, сердечной недостаточности (L.E. Laugsand et al., 2011, 2014), гипертензии (J. Fernandez-Mendoza et al., 2012), сахарного диабета 2 типа (A.N. Vgontzas et al., 2009) и летального исхода (Y. Li et al., 2014), особенно если продолжительность сна сокращается до ≤ 6 ч (A.N. Vgontzas et al., 2013).

Патофизиология

Инсомния считается расстройством возбудимости нервной системы, которое может быть и причиной, и следствием бессонницы, проявляется на когнитивном, эмоциональном и физиологическом уровнях (М.Н. Bonnet et al., 2010). Люди, которые плохо спят, часто испытывают беспокойство, скачку мыслей и проявляют повышенное внимание к определенным вещам. Физиологическими проявлениями гипервозбудимости у лиц, страдающих инсомнией, могут быть ускорение метаболизма, повышение уровня кортизола, повышенное потребление глюкозы мозгом в состояниях сна и бодрствования, артериальная гипертензия и высоко-частотная активность мозга на электроэнцефалограмме во время сна.

Обследование пациента

При сборе жалоб и анамнеза следует выяснить частоту, длительность ночных и дневных расстройств, а также их связь с психологическими или физиологическими стрессовыми факторами. Поскольку инсомния может быть вызвана множеством причин, которые пациент не считает важными, необходимо собрать полную историю соматических и психических заболеваний, а также сопутствующих состояний, которые могли быть не диагностированы раньше, например апноэ во сне или синдром беспокойных ног. Расспрашивая пациента о том, как он проводит время перед сном, о чем думает, когда лежит в постели и пытается уснуть или когда просыпается ночью, можно составить представление о факторах, влияющих на продолжительность и качество сна. Ведение дневника, в котором пациент отмечает время отхода ко сну, частоту ранних пробуждений, общее время сна, помогает выявить неправильное поведение, способствующее инсомнии — увеличение времени нахождения в постели, нерегулярность режима сна и бодрствования.

Обычно инсомнию легко диагностировать на основании тщательного опроса пациента. Полисомнография, которая применяется в немногочисленных специализированных клиниках, не является методом подтверждения диагноза инсомнии (J.D. Edinger et al., 2013). Обычно данные полисомнографии расходятся с данными анамнеза: время до засыпания пациенты преувеличивают, а общее время сна преуменьшают (A.G. Harvey et al.,

2012). Полисомнография показана при сопутствующих нарушениях — синдроме апноэ во время сна, периодических движениях конечностями, снохождении и других парасомниях.

Подходы к терапии

Выбор терапии инсомнии зависит от выраженности и длительности расстройств сна, наличия сопутствующих заболеваний, готовности пациента менять свой образ жизни и привычки, его уязвимости к побочным эффектам тех или иных препаратов. У больных с острым началом и короткой продолжительностью расстройства сна при опросе обычно удается обнаружить конкретную причину инсомнии, например соматическое заболевание или утрату близкого человека. В таких случаях целесообразно назначение снотворных препаратов для кратковременного применения (см. ниже). У пациентов с хронической инсомнией адекватное лечение коморбидных соматических и психических расстройств обычно приводит к нормализации сна.

В лечении хронической инсомнии применяются два взаимодополняющих подхода — когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) и фармакотерапия.

Когнитивно-поведенческая терапия

Суть когнитивно-поведенческого консультирования состоит в научении правильному адаптивному поведению, которое ведет к решению проблем со сном. С пациентом обсуждается, что он делает, чтобы уснуть, и о чем он в это время думает. Это позволяет выявить разные ложные убеждения и неправильное поведение, которые усугубляют инсомнию (табл. 2). КПТ рекомендуется как первая линия терапии инсомнии у всех больных (S. Schutte-Rodin et al., 2008), включая пациентов с сопутствующими заболеваниями (J.D. Edinger et al., 2009).

Традиционно КПТ делится на индивидуальную и групповую и проводится за 6-8 сеансов. По данным недавно опубликованного метаанализа рандомизированных контролируемых исследований, в которые включали пациентов с инсомнией без сопутствующей патологии, КПТ достоверно сокращала время до засыпания (в среднем на 19 мин по сравнению с контрольной группой), а также длительность ночных пробуждений (в среднем на 26 мин), хотя мало влияла на общую продолжительность сна и время нахождения в постели (J.M. Trauer et al., 2015). Польза от КПТ подтверждена в исследованиях длительностью 6-12 мес. В коротких рандомизированных сравнительных исследованиях КПТ и фармакотерапии агонистами бензодиазепиновых рецепторов (АБР) у пациентов с инсомнией без сопутствующей патологии эффект от КПТ появлялся не так быстро, как от препаратов, но между группами не было выявлено достоверных различий по времени засыпания и общей продолжительности сна с 4-й по 8-ю недели терапии (M.D. Mitchell et al., 2012). А повторное обследование пациентов через 6-12 мес после окончания курса терапии показало, что КПТ была даже эффективнее.

Главная сложность применения КПТ — дефицит квалифицированных терапевтов, владеющих методикой. Решением этой проблемы могут быть более короткие консультации или Интернет-ресурсы КПТ, которые демонстрируют эффективность, сопоставимую с длительными сессиями и очными консультациями (D.J. Buysse et al., 2011; L.M. Ritterband et al., 2009). Сама по себе

Продолжение на стр. 38.

Таблица 1. Критерии диагностики инсомнии по DSM-V
Неудовлетворенность количеством или качеством сна при наличии одного и более из нижеперечисленных симптомов: • трудности засыпания; • трудности поддержания сна, частые пробуждения или затруднение снова уснуть после пробуждений; • пробуждение рано утром и невозможность снова уснуть. Расстройства сна вызывают клинически значимый дистресс или нарушение жизнедеятельности в течение дня, что проявляется хотя бы одним из нижеперечисленных нарушений: • утомляемость или нехватка энергии; • дневная сонливость; • дефицит внимания, памяти, неспособность концентрироваться; • расстройства настроения; • нарушения поведения; • снижение трудоспособности или академическая неуспеваемость; • нарушение межличностных отношений или социального функционирования; • негативное влияние на семью или опекуна. Проблемы со сном возникают как минимум три ночи в неделю в течение, по крайней мере, трех месяцев, несмотря на адекватные условия для отдыха.

Таблица 2. Компоненты КПТ при инсомнии		
Компонент	Цели	Работа с пациентом
Ограничение сна	Вызвать чувство сонливости, стабилизировать циркадианные ритмы	Ограничить нахождение в постели только временем сна (не меньше 5-6 ч), использовать оставшееся время по предпочтению пациента в зависимости от времени суток; по мере улучшения качества сна время в постели постепенно можно увеличивать
Контроль стимулов	Уменьшить склонность к пробуждениям в обстановке сна, восстановить ассоциацию постели со сном	Ложиться спать, только когда появляется сонливость, вставать с постели при ночных пробуждениях и тревоге, использовать постель только для сна и секса, прекратить смотреть телевизор в постели
Когнитивная терапия	Изменить ложные и дезадаптивные убеждения пациента относительно нарушений сна и их последствий	Сформулировать реалистичные ожидания качества и продолжительности сна, пересмотреть предыдущий опыт инсомнии, убедить пациента в отсутствии катастрофических последствий
Релаксационная терапия	Уменьшить влияние физических и психологических факторов, которые могут вызывать склонность к пробуждениям и бодрствованию	Обучение практике прогрессивного мышечного расслабления, дыхательным упражнениям или медитации
Гигиена сна	Побороть привычки, которые способствуют нежелательным пробуждениям и бодрствованию	Ограничить употребление кофеина и алкоголя, создать обстановку сна в спальне (темнота, тишина), избегать дневной или вечерней дремоты, повысить физическую активность (но не во время, близкое ко сну), убрать из спальни часы

ЦИТОКОН®

citicoline

ЦИТОПРОТЕКЦИЯ и НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИЯ *Cito!*



Защищает нейроны от ишемии



Восстанавливает функцию мембран нейронов



Ускоряет функциональную реабилитацию после инсульта



Сокращает длительность восстановительного периода после ЧМТ



Состав: действующее вещество: citicoline;

1 мл содержит цитиколина натрия в пересчете на цитиколлин 125 мг или 250 мг;

1 ампула (4 мл) содержит 500 мг или 1000 мг цитиколина; вспомогательные вещества: вода для инъекций, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций. **Фармакотерапевтическая группа.** Психостимулирующие и ноотропные средства. Код АТС N06B X06.

Клинические характеристики. Показания. - Острая фаза нарушений мозгового кровообращения и лечение осложнений и последствий нарушений мозгового кровообращения.
- Черепно-мозговая травма и ее последствия. - Неврологические расстройства (когнитивные, сенситивные, моторные), вызванные церебральной патологией дегенеративного и сосудистого происхождения.

Дж. У. Уинклман, США

Расстройства сна: современные возможности терапии

Продолжение. Начало на стр. 36.

гигиена сна, которая обычно рекомендуется как начальный подход к терапии инсомнии, по данным Американской академии медицины сна, не является эффективным решением проблемы (Т. Morgenthaler et al., 2009).

По данным систематического обзора, приверженность пациентов к КПТ невысокая (Е.Е. Matthews et al., 2013), вероятно, по той причине, что не все готовы менять свой образ жизни и долго бороться с привычками (например, ограничивать время в постели, вставать сразу после пробуждения), а также в связи с тем, что эффект наступает не сразу, и возникает пессимизм по поводу пользы от консультаций.

Фармакотерапия

Для терапии инсомнии применяются препараты с разными механизмами действия, что отражает множественность систем мозга, вовлеченных в регуляцию сна (табл. 3). По результатам исследования NHANES, которое проводилось с 1999 по 2010 г. в США, примерно 20% взрослых американцев сообщили о приеме снотворных в текущем месяце (S.M. Bertisch et al., 2014); многие используют с этой целью алкоголь. Около 60% используемых препаратов – безрецептурные, чаще всего антигистаминные. В немногочисленных плацебо-контролируемых исследованиях дифенгидрамин оказывал в лучшем случае умеренный эффект при мягкой интермиттирующей инсомнии (С.М. Morin et al., 2005) и при инсомнии у пожилых пациентов (J.R. Glass et al., 2008), но при этом вызывал дневную сонливость и антихолинергические побочные эффекты (запор, сухость во рту), которые особенно плохо переносятся в пожилом возрасте.

Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

К АБР относятся молекулы, которые являются бензодиазепинами по химической структуре, и небензодиазепиновые препараты. В сравнительных исследованиях не получено убедительных доказательств того, что эти два подкласса различаются по клинической эффективности и побочным эффектам. Поскольку АБР отличаются преимущественно периодом полувыведения, выбор препарата обычно основывается на преобладании тех или иных нарушений сна, то есть трудностей засыпания или ночных пробуждений. АБР одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для приема на ночь. Короткодействующие препараты (золпидем в дозе 2,5 мг и залеплон в дозе 5 мг) также можно успешно применять при пробуждениях среди ночи, но не позже чем за 4 часа до планируемого подъема. Использование бензодиазепинов длительного действия (например, клоназепама с периодом полувыведения 40 ч) при неосложненной инсомнии без коморбидного тревожного расстройства не рекомендуется в связи с риском дневных побочных эффектов.

По данным метаанализа рандомизированных контролируемых полисомнографических исследований, в которых участвовали пациенты с хронической инсомнией без коморбидных состояний, АБР достоверно сокращали время засыпания (средняя разница с группами контроля – 22 мин), длительность ночных пробуждений (~13 мин) и увеличивали общее время сна в среднем на 22 мин (А. Winkler et al., 2014). В плацебо-контролируемых

исследованиях пациенты отмечали постоянный эффект от приема на ночь эсзопиклона в течение 6 мес (J.K. Walsh et al., 2007), а также от периодического использования золпидема с продленным высвобождением в течение такого же времени (А.Д. Krystal et al., 2008). В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с хронической инсомнией показано, что по сравнению с КПТ комбинация КПТ и приема АБР обеспечивала дополнительный прирост времени сна на шестой неделе терапии, а также больший процент ремиссий на шестом месяце (С.М. Morin et al., 2009).

АБР вызывают много потенциально опасных побочных эффектов, включая дневную сонливость, делирий, атаксию, антероградные нарушения памяти и сложные нарушения поведения во сне (снохождение, прием пищи во сне, которые чаще наблюдаются в связи с приемом короткодействующих препаратов). В результате использование АБР ассоциируется с повышенной частотой дорожно-транспортных происшествий (В.Е. Smink et al., 2010), а у лиц пожилого возраста – с падениями и переломами (J.C. Woolcott et al., 2009). В недавно опубликованном долгосрочном исследовании типа случай-контроль показана ассоциация длительного приема бензодиазепинов с болезнью Альцгеймера (S. Billioti de Gage et al., 2014), однако тревога и инсомния, по поводу которых назначались препараты, также могут быть ранними проявлениями этого заболевания. Злоупотребление препаратами этого класса у пациентов с инсомнией наблюдается редко (Т. Roehrs et al., 2001), но их не следует назначать лицам с историей зависимости от алкоголя или других психоактивных веществ.

При длительном лечении инсомнии рекомендуется регулярно оценивать пользу и риски терапии АБР. Если возникает необходимость их отмены после длительного приема, следует постепенно уменьшать дозу (на 25% каждые 2 недели), комбинируя отмену с КПТ. Примерно треть пациентов возобновляют прием бензодиазепинов в течение двух лет после отмены (С.М. Morin et al., 2005).

Седирующие антидепрессанты

Использование седирующих антидепрессантов для лечения инсомнии основывается на антигистаминном, антихолинергическом, антиадренергическом и серотонин-ергическом действии этих препаратов. В низких дозах, которые обычно применяются при инсомнии, они почти не проявляют антидепрессивного и анксиолитического эффектов. Тразодон применяется в качестве снотворного примерно у 1% взрослых в США (S.M. Bertisch et al., 2014), чаще всего в дозах 25-100 мг, хотя данные контролируемых исследований его использования при инсомнии ограничены. Побочные эффекты включают утреннюю седацию, ортостатическую гипотензию (в более высоких дозах) и в редких случаях приапизм. Трициклический антидепрессант доксепин одобрен FDA для лечения инсомнии в дозах 3-6 мг. Он достоверно сокращает ночные пробуждения и увеличивает общую продолжительность сна, но мало влияет на время засыпания (А.Д. Krystal et al., 2011). В этих дозах побочные эффекты наблюдаются редко. Миртазапин оказывает антидепрессивный и анксиолитический эффекты в дозах, которые применяются для лечения инсомнии, поэтому его целесообразно назначать в первую очередь пациентам с сопутствующими расстройствами настроения, но может вызывать существенную прибавку в весе.

Другие средства

Антагонист орексина суворексант, одобренный FDA в 2014 г. для лечения инсомнии, продемонстрировал способность ускорять засыпание, сокращать время ночных пробуждений и увеличивать общую длительность сна в коротких рандомизированных исследованиях (W.J. Herring et al., 2014). В более высоких дозах (30-40 мг), которые не одобрены FDA в связи с повышением до 10% частоты дневной сонливости, суворексант обеспечивал стабильный снотворный эффект в течение года и более при ежедневном приеме (D. Michelson et al., 2014). Однако меньшие дозы не изучались в исследованиях продолжительностью более 12 недель. Основным побочным эффектом была сонливость в первой половине дня (5% пациентов).

Агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон также зарегистрирован FDA для лечения инсомнии. Короткие испытания и контролируемое 6-месячное исследование показали умеренные эффекты препарата в отношении времени засыпания, но недостоверное влияние на время ночных пробуждений и общую длительность сна (G. Mayer et al., 2009). Из побочных эффектов редко наблюдалась седация в течение следующего дня. Метаанализ исследований мелатонина (в широком диапазоне доз, в формах с быстрым и замедленным высвобождением) показал небольшое влияние на время засыпания и общую продолжительность сна (Е. Ferracioli-Oda et al., 2013). Однако под вопросом остается контроль качества безрецептурных препаратов мелатонина.

Хотя контролируемые исследования габапентина при инсомнии не проводились, он иногда применяется, преимущественно у пациентов, которым не помогают другие средства, при наличии противопоказаний к АБР (например, злоупотребление алкоголем в анамнезе), а также при коморбидной нейропатической боли или синдроме беспокойных ног. Потенциальные побочные эффекты – дневная седация, прибавка в весе и головокружение.

Ключевые мысли

- Длительная инсомния не только нарушает жизнедеятельность, но и повышает риски развития большого депрессивного расстройства, ИБС, гипертонии, диабета, особенно если продолжительность сна сокращается до 6 часов в сутки и меньше.
- При обследовании пациента с инсомнией следует собрать полную историю соматических и психических заболеваний, а также подробно расспросить о конкретных проявлениях расстройства сна и образе жизни.
- Первой линией лечения инсомнии должна быть КПТ, под которой подразумевается постановка реалистичных целей в отношении продолжительности и качества сна, советы по ограничению времени в постели, работа с дезадаптивными убеждениями и мыслями о бессоннице, обучение техникам релаксации.
- У пациентов с небольшой длительностью инсомнии, вызванной конкретной жизненной причиной, показано кратковременное использование снотворных препаратов.
- Длительное использование АБР, антидепрессантов в низких дозах, агонистов мелатонина или орексина следует рассмотреть у пациентов с тяжелой инсомнией, которые не отвечают на когнитивную терапию или отказываются от нее.

Заключение и рекомендации по клиническому случаю

Пациентка из описанного в начале статьи случая имеет долгую историю инсомнии, к тому же жалуется на никтuriю и боль. После перевода с лоразепама на низкую дозу тразодона отмечает частые и длительные ночные пробуждения. Попытка семейного врача заменить тразодон бензодиазепиновый препарат была рациональной, учитывая побочное влияние последнего на память и психомоторные функции, хотя прямых сравнительных исследований этих препаратов не проводилось. Я бы рекомендовал обязательно попробовать КПТ. Следует объяснить пациентке, что 7 часов – это достаточное количество сна, попытаться ограничить этим временем период от укладывания в постель до утреннего подъема, посоветовать ложиться в постель, только когда почувствует сонливость, и вставать, когда не спит. Со временем эти подходы должны сократить длительность ночных пробуждений, однако следует предупредить пациентку, что поначалу она может недосыпать и испытывать дневную сонливость. Внимательное дообследование по поводу симптомов никтурии и ночной боли может дополнительно улучшить качество сна. Если эти меры окажутся неэффективными, я бы предложил увеличить дозу тразодона (если это не вызовет неприемлемых побочных эффектов) или вернуться к лоразепаму, проинформировав пациентку о преимуществах и потенциальных рисках.

N Engl J Med 2015; 373: 1437-44.

Перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**

