

С.Г. Бурчинский, к.м.н., Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

Снотворные препараты нового поколения: возможности и критерии выбора

Нарушения сна являются одной из кардинальных проблем современной медицины. Постоянное ускорение темпа жизни, стрессовые состояния, информационные перегрузки, увеличение частоты развития психосоматических и невротических расстройств – все перечисленные факторы, неизбежные спутники жителей развитых стран, непосредственно способствуют возникновению различных проблем, связанных с качеством сна. Прогрессируя и закрепляясь, нарушения сна ведут к невротизации личности, развитию депрессивных состояний и практически во всех случаях – к нарушениям работоспособности, трудовой активности и социальной функции.

В настоящее время расстройствами сна страдает 30–45% населения развитых стран. Примерно 95% людей в течение жизни имели проблемы со сном, при этом у 9–15% из них нарушения сна становятся клинической проблемой. Приведенные цифры свидетельствуют об исключительной распространенности и социальной значимости проблемы инсомний, однако статистика не в силах отразить роль нарушений сна в последующем развитии психосоматических заболеваний, депрессий и других актуальных форм патологии. Поэтому адекватное лечение нарушений сна сегодня является одной из ведущих проблем клинической медицины.

В лечении инсомний ведущая роль принадлежит устранению факторов, вызывающих инсомнический синдром. По данным литературы, различные снотворные средства постоянно принимают около 3% общемировой популяции, периодически – 25–29%, причем частота 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, таких как:

- недостаточная разработанность номенклатуры данных препаратов в мировой клинической практике по сравнению с другими нейротропными средствами;
- наличие значительного количества побочных эффектов у многих средств, традиционно применяющихся в качестве снотворных (бензодиазепины, гистаминергические средства);
- отсутствие четких критериев выбора того или иного снотворного средства у конкретного пациента.

В итоге методология применения гипнотиков остается недостаточно разработанной, а их практическое назначение нередко происходит эмпирически, без учета механизмов действия,

особенностей клинко-фармакологических эффектов и возможных побочных реакций.

Наиболее распространенной формой инсомний (до 2/3 всех клинических случаев) является ситуационная (в соответствии с Международной классификацией расстройств сна ICSID-2, 2005), адаптационная инсомния – нарушения сна, возникающие у здоровых людей в результате воздействия острого стрессогенного фактора (психоэмоциональное перенапряжение, резкое изменение образа жизни и/или часовых поясов в результате командировки, отъезда в отпуск, смены места жительства и т. д.), то есть в ситуациях, в течение жизни периодически возникающих практически у каждого человека. В связи с этим особенно актуальным является сохранение полноценной социальной активности и отсутствие побочных эффектов, прежде всего наиболее распространенного при применении гипнотиков постсомнического синдрома, проявляющегося в виде утренней вялости, слабости, головной боли или тяжести в голове, затруднениях в концентрации внимания, ослаблении памяти и др., которые крайне негативно переносятся пациентом и ведут к отказу от дальнейшего лечения препаратом.

Бензодиазепины – одна из наиболее популярных в недавнем прошлом групп препаратов, применяемых в качестве снотворных, – сегодня уже не рассматриваются в качестве оптимального выбора в силу целого ряда побочных эффектов: постсомнического синдрома, когнитивных расстройств, мышечной слабости, депрессий, развития зависимости, синдрома отмены и т. д. Одним из важнейших принципов современной фармакотерапии инсомний должен быть выбор для лечения преимущественно «короткоживущих» препаратов, не обладающих постсомническими эффектами и не оказывающих влияния на функциональные системы организма; с целью профилактики привыкания

и развития синдрома отмены срок назначения этих средств не должен превышать 3 нед. Поэтому в современной клинической практике наиболее широко используются снотворные средства нового поколения, или Z-препараты (зопиклон, золпидем и залеплон).

Важнейшим аспектом действия Z-препаратов является селективность их влияния на различные структурно-функциональные компоненты ГАМК_A-рецепторов в ЦНС, быстрое выведение из организма и ограниченное количество побочных эффектов. В то же время все три упомянутых средства различаются между собой по химической структуре, молекулярным механизмам действия, особенностям клинического эффекта и побочным реакциям. Таким образом, адекватный и обоснованный выбор того или иного Z-препарата в конкретной клинической ситуации является важнейшей и пока не решенной проблемой их практического применения.

В этой связи представляется интересным рассмотреть принципиальные особенности данных средств с позиции критериев их выбора при лечении инсомний. Учитывая реальное отсутствие на сегодняшний день препаратов золпидема на фармацевтическом рынке Украины, наибольшее практическое значение имеет сравнение препаратов зопиклона и залеплона – представителей Z-препаратов, достаточно известных и популярных в отечественной клинической практике. Основные различия упомянутых препаратов представлены в таблице.

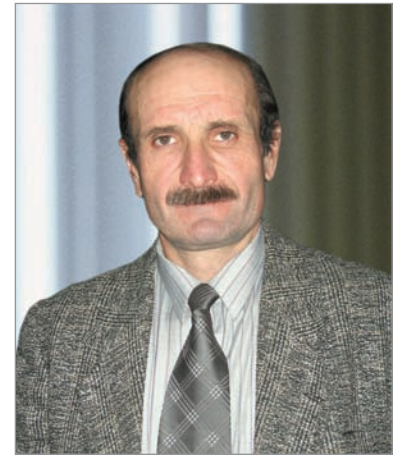
Как видно из приведенных данных, несмотря на то что зопиклон и залеплон являются представителями Z-препаратов – нового поколения снотворных средств, – их фармакотерапевтические характеристики существенно различаются.

Различия в механизмах действия

Залеплон по сравнению с зопиклоном характеризуется большей селективностью действия в отношении специфических мест связывания в рамках ГАМК_A-рецепторного комплекса – рецепторов ω -1 и 2. Хотя сегодня атрибуция данных сайтов (так же, как и альфа, бета- и гамма-субъединиц ГАМК_A-рецептора) остается не вполне выясненной, тем не менее вовлеченность их в реализацию специфического снотворного эффекта не вызывает сомнений. Кроме того, существенным преимуществом залеплона является его воздействие на физиологическую систему регуляции сна – активацию высвобождения мелатонина, что может усиливать гипнотические эффекты препарата. Наконец, в основе максимально благоприятных среди всех Z-препаратов характеристик безопасности лежит селективность действия.

Различия в фармакокинетических параметрах

Наиболее существенное клиническое различие зопиклона и залеплона – длительность гипнотического эффекта – определяется фармакокинетическими характеристиками обоих препаратов. Залеплон максимально быстро достигает пика своей плазменной концентрации и также быстро выводится из организма; он не обладает даже минимальными способностями к кумуляции, в том числе у лиц пожилого возраста, а его клинические эффекты являются строго дозозависимыми. К тому же в отличие от зопиклона залеплон в процессе биотрансформации в организме не образует активных метаболитов. Это позволяет говорить о большей прогнозируемости лечения залеплоном, меньшем риске развития побочных эффектов, возможности безопасно применять данный препарат



С.Г. Бурчинский

в пожилом и старческом возрасте, когда потребность в снотворных средствах существенно возрастает. В то же время ценность залеплона как быстродействующего гипнотика проявляется, прежде всего, при нарушениях процесса засыпания – наиболее распространенном варианте инсомний, но значительно снижается при нарушениях сна в форме частых ночных пробуждений или раннего утреннего пробуждения.

Побочные эффекты

Побочные эффекты при применении залеплона (головная боль, слабость, сонливость, головокружение) выражены мягче и встречаются гораздо реже, чем при приеме зопиклона, а многие нежелательные эффекты зопиклона (металлический привкус во рту, диспептические расстройства) залеплоном вообще не свойственны. Таким образом, залеплон как последний представитель Z-препаратов демонстрирует дальнейший прогресс в разработке снотворных средств нового поколения.

Зопиклон и залеплон следует рассматривать как препараты с разной направленностью клинического применения. Залеплон показан при тяжелых нарушениях сна, проявляющихся затрудненным засыпанием. Зопиклон показан при таких нарушениях сна, как затрудненное засыпание, ночные и ранние пробуждения; для лечения преходящей, ситуационной и стойкой хронической бессонницы; для лечения вторичных нарушений сна при психических расстройствах и ночных астматических приступах.

Если препараты зопиклона достаточно давно известны в Украине и весьма широко представлены, то залеплон вошел в отечественную практику относительно недавно. Наиболее широкое распространение получил препарат Анданте («Рихтер Гедеон»), представленный в виде капсул, содержащих по 5 и 10 мг залеплона. Важным преимуществом Анданте по сравнению с препаратами зопиклона, выпускаемыми только в одной дозовой форме (7,5 мг), является наличие двух дозировок, что позволяет:

- максимально индивидуализировать процесс лечения в зависимости от формы и степени выраженности инсомнии, сопутствующей патологии, клинического ответа на препарат и др.;
- обеспечить известную возможность клинического маневра в ситуациях, когда изначально принятая доза в 5 мг оказывается недостаточно эффективной и сопровождается пробуждением в первой половине ночи; при этом возможен прием повторной дозы 5 мг при условии наличия оставшегося времени ночного сна не менее 4 ч. Подобный маневр исключен при приеме препаратов зопиклона, что позволяет рассматривать Анданте как весьма гибкий и в силу этого ценный инструмент коррекции режима дозирования при приеме снотворного средства. Эта возможность является уникальной для гипнотиков и потому заслуживает особого внимания.

Наличие различных Z-препаратов в отечественной клинической практике позволяет более обоснованно подходить к проблеме выбора соответствующего снотворного средства в каждом конкретном случае. Появление последнего их представителей – залеплона (Анданте) – существенно расширяет возможности такого выбора.

Список литературы находится в редакции.

Таблица. Некоторые химические, фармакодинамические, фармакокинетические и клинические характеристики зопиклона и залеплона	
Зопиклон	Залеплон
Химические	
Производное циклопирролона	Производное пиразолопиримидина
Фармакодинамические	
1. Связывание с альфа-1-субъединицей ГАМК _A -рецептора; отсутствие четкой топографической селективности действия на ЦНС	1. Связывание с альфа-1, альфа-2 и альфа-3-субъединицами ГАМК _A -рецептора – их подтипами ω -1 и ω -2, локализованными преимущественно в коре и гиппокампе
2. Отсутствие влияния на систему мелатонина	2. Активация высвобождения мелатонина – основного регулятора циркадных ритмов в организме
Фармакокинетические	
1. Время достижения пика концентрации в плазме	1,6 ч
2. Период полувыведения	5–6 ч
3. Наличие активного метаболита	Есть
4. Замедление метаболизма у лиц пожилого возраста	Да
Клинические	
1. Время засыпания	0,5–1,5 ч
2. Время действия	6–8 ч
3. Некоторые побочные эффекты	
а) горечь или металлический привкус во рту	+
б) постсомнический синдром	+/-
в) диспептические расстройства	+/-