ZU_2014_Nevro_2_full.qxd 27.06.2014 11:33 Page 32

Нарушения сна и новые возможности их медикаментозной коррекции

Нарушения сна (инсомнии) – важная, но существенно недооцененная проблема современного общества и здравоохранения.

Актуальность

По данным совместного доклада Всемирной организации здравоохранения и Всемирной федерации обществ по изучению сна, около трети взрослого населения планеты периодически жалуются на нарушения сна, а каждый десятый человек имеет выраженные симптомы хронической инсомнии [1].

Инсомния как синдром часто сопутствует течению различных заболеваний, и в то же время сама является фактором риска возникновения психической и соматической патологии. При этом нарушения сна создают неблагоприятный эмоциональный фон, не способствующий успешному лечению, а наоборот, усугубляющий течение основного заболевания. Особенно значима коморбидность инсомний и психопатологии. Около 40% лиц, страдающих инсомнией, имеют те или иные психические расстройства, и наоборот, нарушения сна очень часто наблюдаются, например, в структуре эндогенной депрессии.

Известно, что недостаточное восстановление организма после неполноценного сна нарушает повседневную деятельность человека, снижает работоспособность и может провоцировать опасные для жизни ситуации на производстве и при вождении транспорта.

В развитых странах проблеме инсомнии с каждым годом уделяется все больше внимания, а в медицинской науке получило развитие специальное мультидисциплинарное направление – сомнология, практические плоды работы которого уже применяются многими клиницистами. Узкие специалисты – сомнологи – пока редкость. Задача первичного выявления и лечения инсомний – как в структуре различных заболеваний, так и у практически здоровых лиц (при так называемых ситуационных инсомниях, обусловленных психоэмоциональным стрессом или резкими изменениями образа жизни) – ложится на плечи неврологов, психиатров, терапевтов и врачей других специальностей, поэтому им следует знать и уметь использовать доступные способы коррекции нарушений сна.

Краткая история снотворных средств

! Лечение инсомний в настоящее время является преимущественно медикаментозным. Сегодня в мире около 3% людей постоянно и 25-29% периодически принимают различные снотворные средства, причем частота их употребления увеличивается с возрастом [3].

История поиска и применения снотворных средств (гипнотиков) насчитывает, по крайней мере, 3 поколения лекарств.

Представители первого поколения – барбитураты, паральдегид, антигистаминные препараты, хлоралгидрат – значительно различаются как по химической структуре, так и по фармакодинамике. Снотворный эффект у этих препаратов не является основным, а поэтому обычно сопровождается массой нежелательных явлений. Одни представители первого поколения сегодня совсем не используются как гипнотики, другие по прежнему актуальны в определенных ситуациях (например, хлоралгидрат в детской хирургии).

Второе поколение гипнотиков представлено производными бензодиазепина – нитразепам, флунитразепам, мидазолам, флуразепам, триазолам, эстазолам, темазепам и др. Их снотворное действие также не является селективным и почти всегда сопровождается дозозависимыми побочными эффектами, такими как мышечная слабость, вялость, чувство оглушенности. Транквилизирующий эффект бензодиазепинов может быть полезным при нарушениях сна в структуре неврозов или тревожно-фобического синдрома, но крайне нежелателен при ситуационных инсомниях, так как снижает дневную работоспособность и ослабляет когнитивные функции. Кроме того, при длительном приеме бензодиазепинов могут развиться привыкание и лекарственная зависимость.

В последние годы среди врачей неуклонно растет популярность гипнотиков третьего поколения, призванных решить проблему коррекции ситуационной инсомнии с наименьшими негативными последствиями для социального функционирования пациентов. Это препараты небензодиазепинового ряда – зопиклон, золпидем и залеплон, которые характеризуются выраженным снотворным эффектом при отсутствии влияния на структуру сна и дневную активность [4]. При схожем механизме гипнотического действия все три лекарственные средства имеют разную химическую структуру и фармакокинетику. Самый современный из них залеплон является производным пиразолопиримидина. Этот препарат обладает уникальными характеристиками, которые сделали его наиболее перспективным гипнотиком третьего поколения.

Селофен (залеплон): фармакодинамика и фармакокинетика

Основной особенностью Селофена (залеплона) является его максимальная (по сравнению с другими гипнотиками, в том числе золпидемом и зопиклоном) селективность связывания со специфическими ω-1-рецепторами, которые находятся преимущественно в коре головного мозга и являются составной частью ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса [5, 6]. Активация ω-1-рецепторов залеплоном приводит к реализации снотворного и седативного эффекта посредством модуляции тормозного влияния на нейроны гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и подавления проводимости нервного импульса [10, 24].

! Селофен (залеплон) не взаимодействует с другими компонентами ГАМК-бензодиазепин-рецепторного комплекса, поэтому у данного препарата практически не выражены анксиолитический, миорелаксирующий и противосудорожный эффекты, типичные для бензодиазепинов. То есть, снотворное действие залеплона является единственным и изолированным.

Помимо уникальной селективности рецепторного взаимодействия, залеплон обладает непревзойденными фармакокинетическими параметрами. После приема внутрь препарат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и уже через 0,5-1 ч создает максимальную концентрацию в плазме крови, которая составляет 37,1 нг/мл. Биотрансформация залеплона происходит в основном в печени, биодоступность составляет 30%, а метаболиты фармакологически неактивны, поэтому время наступления терапевтического эффекта и его продолжительность предсказуемы. Залеплон характеризуется самым коротким периодом полувыведения по сравнению с бензодиазепинами и гипнотиками третьего поколения. $T_{1/2}$ для залеплона составляет около 1 ч, тогда как для триазолама – 3-4 ч, зопиклона – около 5 ч, золпидема – около 2 ч. Залеплон выводится из организма в основном с мочой (70%), менее 1% препарата выводится в неизмененном виде. Следует помнить и информировать пациентов о том, что пища (особенно жирная) влияет на всасывание залеплона, увеличивая $T_{1/2}$ до 2 ч и снижая его максимальную концентрацию в плазме на 35% [7].

Быстрое начало действия и быстрое выведение из организма обусловливают быстрое наступление сна после приема препарата и отсутствие постсомнических побочных эффектов при условии соблюдения пациентом дозировки. Таким образом, фармакокинетика и фармакодинамика залеплона делают его наиболее физиологичным гипнотиком, который оказывает снотворное действие только тогда, когда это необходимо, и является оптимальным инструментом коррекции ситуационных инсомний, ассоциирующихся в первую очередь с затруднением засыпания.

Селофен (залеплон) следует принимать непосредственно перед сном (в постели) вечером или при пробуждении среди ночи, но не менее чем за 4 ч до планируемого подъема. Доза для большинства категорий пациентов составляет 10 мг, повторный прием препарата в течение одной ночи следует исключить [8, 9].

Длительность лечения залеплоном стала предметом изучения в клинических исследованиях. Они показали, что регулярный прием данного лекарственного средства в течение 4 нед в оптимальной дозе для ускорения засыпания практически не вызывает привыкания к препарату, синдрома отмены или рикошетной инсомнии, которые часто наблюдаются на фоне терапии бензодиазепинами [7, 11].

Доказательная база

Эффективность и безопасность залеплона при нарушениях сна хорошо изучена в клинических исследованиях.

R. Elie и соавт. оценивали время до начала засыпания (time to sleep onset – TSO) после приема залеплона, золпидема и плацебо в течение 4 нед у пациентов среднего возраста [12]. Эффективность залеплона в дозе 10 мг в отношении сокращения TSO была сравнимой с таковой 10 мг золпидема. При этом оба терапевтических режима обеспечивали достоверно более высокую эффективность, чем плацебо (рис. 1).

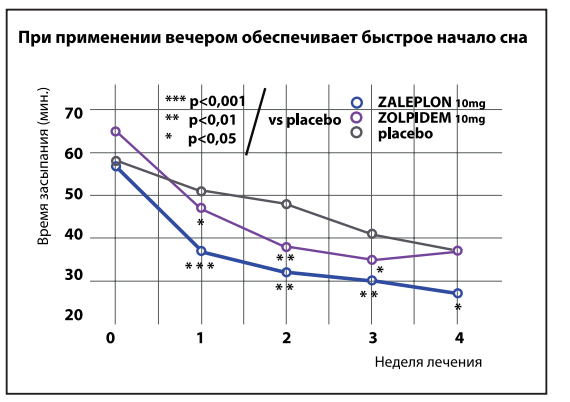

Рис. 1.

Важно отметить, что толерантность к залеплону не развивалась, эффект препарата на 4-й неделе был таким же, как и в 1-ю неделю приема. В этом же исследовании было показано, что после отмены залеплона по окончании 4-недельного курса лечения проявления инсомнии не возобновляются. В то же время эффект отмены четко прослеживался в группе пациентов, получавших золпидем (рис. 2).

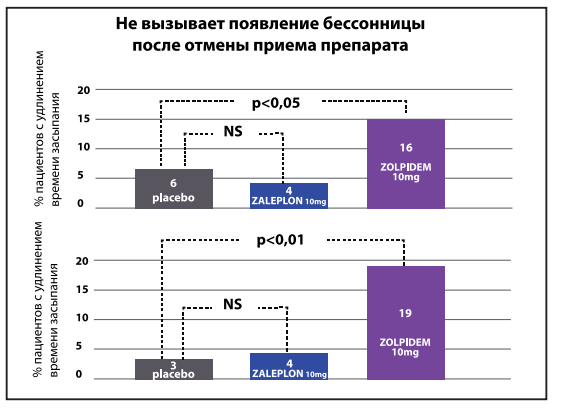

Рис. 2.

Таким образом, подтвердилась безопасность прерывания терапии залеплоном.

В другом исследовании (Br. J. Clin. Pharmacol, 2002) было показано, что пациенты, которые просыпаются и не могут заснуть среди ночи, после приема залеплона засыпают достоверно быстрее, чем лица, принимающие золпидем или плацебо (рис. 3).

ZU_2014_Nevro_2_full.qxd 27.06.2014 11:33 Page 33

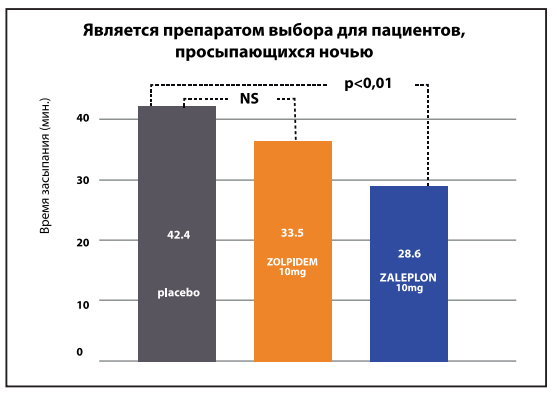

Рис. 3.

A. Vermeenen и соавт. оценивали остаточный седативный эффект снотворных средств. Пациенты принимали залеплон (10 мг), зопиклон (7,5 мг) или плацебо за 5 или 10 ч до того, как они проезжали 100 км по шоссе за рулем автомобиля при нормальном режиме движения с постоянной скоростью 95 км/ч [14]. Измеряли стандартное отклонение латеральной позиции (SDLP) как показатель, отражающий вероятность ошибки в дорожной ситуации. При приеме зопиклона вечером или в середине ночи SDLP увеличивалось на 5,0 и 8,25 см, соответственно, по сравнению с показателями, зафиксированными при приеме плацебо.

Значение SDLP при приеме залеплона не отличалось от значения при приеме плацебо.

Результаты аналогичного исследования, в котором SDLP оценивалось через 4 ч после приема залеплона, были опубликованы в Journal of Clinical Psychopharmacology в 2002 г. Способность управлять транспортом на следующее утро после приема залеплона не нарушалась (рис. 4).

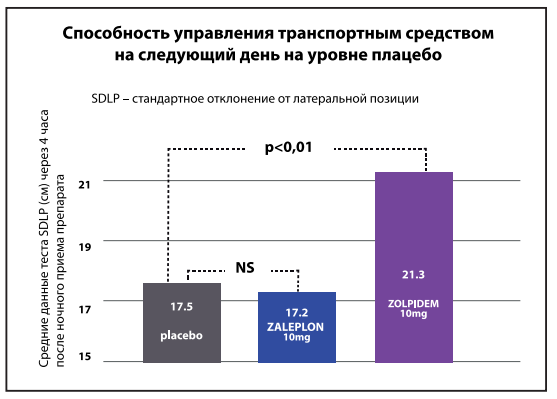

Рис. 4.

Известно, что расстройства сна с нарушением сатурации крови кислородом часто отмечаются у пациентов с хронической патологией дыхательной системы (Mullou и McNicholas, Chest, 1996). C.F.P. George и соавт. оценивали безопасность залеплона у больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) [15]. В исследовании принимал участие 31 амбулаторный пациент, страдающий первичной бессонницей и ХОЗЛ средней тяжести в течение более 3 лет. Пациенты однократно в течение ночи принимали один из снотворных препаратов: 10 мг залеплона, 10 мг золпидема или плацебо. На фоне терапии не было отмечено достоверных изменений функции внешнего дыхания. Препараты позволяли поддерживать необходимый уровень сатурации крови кислородом (SaO_2>90%) и не влияли на индекс апноэ/гипопноэ. Как и у пациентов без патологии органов дыхания, в данном исследовании у больных ХОЗЛ при приеме залеплона достоверно сокращалось время засыпания, а также увеличивалось общая продолжительность сна.

Таким образом, к основным преимуществам применения Селофена (залеплона) следует отнести:

– быстроту наступления снотворного действия и эффективность в отношении процесса засыпания;

– возможность применения вечером либо при пробуждении среди ночи;

– отсутствие влияния на архитектуру сна;

– минимальную вероятность развития постсомнического синдрома, психомоторных и когнитивных расстройств;

– минимальный риск привыкания, развития зависимости и рикошетной инсомнии;

– безопасность применения у пациентов с патологией дыхательной системы.

Вместе с тем применение препарата имеет и определенные ограничения.

Залеплон противопоказан при тяжелой печеночной и респираторной недостаточности, миастении, синдроме апноэ во сне, детям до 18 лет, в периоды беременности и лактации.

Сегодня залеплон доступен в Украине под торговым названием Селофен («Адамед», Польша) в упаковках по 10 или 20 капсул. Одна капсула Селофена содержит 10 мг препарата – однократную дозу, обеспечивающую быстрое наступление сна и высокую безопасность.

Немаловажно, что Селофен выписывается на обычном рецептурном бланке, его оборот не контролируется Комитетом по контролю за наркотиками. Таким образом, украинские врачи получили возможность назначать пациентам новое высокоэффективное и безопасное средство для коррекции нарушений сна, сопровождающихся затрудненным засыпанием.

Литература

1. Costa e Silva J.A., Chase M., Sartorius N., Roth T. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an Overview of insomnias and related disorders: recognition, epidemiology, and rational managemenl. Sleep 1996; 19: 412-416.
2. Вейн А.М. Расстройства сна, основные патогенетические механизмы, методы коррекции // Расстройства сна. – СПб., 1995. – С. 6-12.
3. Левин Я.И., Вейн А.М. Проблемы инсомнии в общемедицинской практике // Рус. мед. журнал. – 1996. – № 3. – С. 16-19.
4. Бурчинский С.Г. Современные снотворные средства // Вісник фармакології та фармації. – 2001. – № 1-2. – С. 27-32.
5. Barbera J., Shapiro C. Benefit-risk assessment of zaleplon in the treatment of insomnia // Drug Saf. – 2005. – V. 28. – P. 301-318.
6. Patat A., Paty I., Hindmarch I. Pharmacodynamic profile of zaleplon, a new non-benzodiazepine hypnotic agent // Hum. Psychopharmacol. – 2001. – V. 16. – P. 369-392.
7. Doghramji P.P. Treatment of insomnia with zaleplon, a novel sleep medication // Int. J. Clin. Pract. – 2001. – V. 55. – P. 329-334.
8. Darwish M., The effects of age and gender on the pharmacokinetics of Sonata* (zaleplon).Presented at 12th European College of Neuropsychophannacology; Seprember 1999; London. England.
9. Wickland C., Patat A. Safety and pharmacokinetics of zaleplon in hepatically impaired patients. Presented at World Federation of Sleep Research Societies Third International Congress. – October 1999; Dresden, Germany.
10. Verster J.C., Volkerts E.R., Schreuder A.H. et al. Residual effects of middle-of-night administration of zaleplon and zolpidem on driving ability, memory functions, and psychomotor performance // J. Clin. Psychopharmacol. – 2002. – V. 22. – P. 576-583.
11. Israel A.G., Kramer J.A. Safety of zaleplon in the treatment of insomnia // Ann. Pharmacother. – 2002. – V. 36. – P. 852-859.
12. Elie R., Ruther E., Farr L. et al. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. J. Clin. Psychiatry 1999; 60: 536-544.
13. Hedner J., Yaeche R., Emilien G. et al. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. Int. J. Geriartr. Psychiatry 2000; 15: 704-712.
14. Vermeenen A., Danjou P.E., O'Hanlon J.F. Residual effects of evening and middle of the night administration of zaleplon 10 and 20 mg on memory and actual driving performance. Human Psychopharmacol. Clin. Exper. 1998; 13: S98.St07.
15. George C.F.P., Series F., Kryger M.H., Moscovitch A. Safety and efficacy of zaleplon versus zolpidem in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and insomnia [abstract] C527.L. Sleep 1999; 2(suppl I): S320.

Подготовил ***Дмитрий Молчанов***