

Бессонница как один из факторов, нарушающих гомеостаз организма, и пути коррекции ее негативного влияния

25-26 сентября в г. Киеве состоялась международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы социальной и судебной психиатрии XXI столетия». Внимание участников конференции привлек доклад доктора медицинских наук, профессора Елены Александровны Хаустовой, посвященный проблеме нарушения сна у пациентов с различными категориями соматической патологии.



Е.А. Хаустова

— Нормальный здоровый сон — это залог комфортной и полноценной жизни, о чем свидетельствует множество когнитивных нарушений, возникающих в результате хронического недосыпания. В частности, это снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, трудности в проведении финансовых операций, что, в свою очередь, способствует формированию лабильного психоэмоционального и физического состояния человека.

Актуальность данной проблемы также связана с ее значительной распространенностью среди населения цивилизованных стран и большими финансовыми затратами на лечение как самой бессонницы, так и ее последствий. Так, например, в развитых странах расстройства сна страдают 30-45% населения, а в общем 95% людей в течение жизни имели проблемы со сном. В то же время в Украине причинами обращения за медицинской помощью в 21-26% случаев являются именно проблемы со сном. Интересно и тот факт, что только в США ежегодные расходы на лечение нарушений сна, а главное — их последствий, достигают 1,6 млрд долларов. При этом 70 млн долларов в год составляет сумма выписанных лекарственных средств (Sleep Med Rev, 2002).

Различные снотворные препараты периодически принимают 25-29% людей, из них 3% — постоянно используют гипнотики. Частота их применения увеличивается у лиц пожилого возраста (Monti J.M., 2004).

Какие же заболевания могут спровоцировать возникновение расстройств сна? Среди возможных причин бессонницы необходимо выделить следующие:

- нарушения сердечного ритма;
- одышка на фоне хронической сердечной недостаточности;
- болевой синдром, локализованный в поясничном отделе позвоночника;
- различные виды артритов;
- изжога;
- бесконтрольный прием снотворных средств и некоторых лекарственных препаратов (например, прием диуретиков на ночь);
- психические причины (депрессия, кратковременные реакции на стресс, деменция);
- болезнь Паркинсона;
- прием психоактивных веществ (кофе, алкоголя);
- компенсация ночного сна в дневное время;
- атеросклероз сосудов нижней конечности, особенно в запущенной стадии;
- бронхиальная астма в период приступа.

Кроме того, не следует забывать о том, что инсомния очень часто является одним из симптомов депрессивных расстройств. Для таких пациентов характерно раннее пробуждение, снижение активности во второй половине дня, ощущение сильной усталости после работы. Пик активности такого человека наступает приблизительно в 11-12 ч дня, но где-то после 14 ч потенциал энергетических запасов резко уменьшается. И, несмотря на чувство сильной усталости, пациент не может уснуть до глубокой ночи, а утром все повторяется, и формируется своеобразный замкнутый круг.

Феномены инсомнии, тревоги, депрессии и боли тесно взаимосвязаны. Этот факт был подтвержден в одном из клинических исследований, касающихся пациентов с инсомнией. У них коморбидность по депрессивным расстройствам составила 14%, а по тревожному — почти 25% (Kirmayer L.J. et al.,

1993). Также известно, что симптомы тревоги и депрессии сочетаются с жалобами на боль различной локализации в 69-76% случаев (Smon G.E. et al., 1999). В результате длительного болевого синдрома изменяется образ жизни человека, что приводит к физическим ограничениям и снижению социальной активности на 68%. Очень часто разлитая боль (в 66% случаев), особенно у лиц пожилого возраста, является пусковым механизмом для патологических изменений физиологии сна. И естественно, что совокупность данных факторов способствует быстрому нарушению сна из-за истощения психоэмоционального состояния организма (Nicole K.Y. Tang et al., 2014).

В одном из недавно проведенных клинических исследований доказано, что лидирующей причиной инсомнии является именно стресс. И только при расстройстве сна длительностью более 10 лет стресс и другие причины бессонницы занимают практически одинаковые позиции как факторы риска ее возникновения (Левин Я.И., 2014).

Также в результате исследований стало известно, что 43% людей не довольны количеством и качеством сна, а с возрастом частота нарушений сна стремительно растет. У людей старше 65 лет чаще наблюдается короткий (4-5 ч) или длинный (9-10 ч) сон. Продолжительность сна менее 6 ч увеличивает вероятность развития ишемической болезни сердца (ИБС) или наступление летального исхода от нее на 48%, а вероятность перенесения инсульта или же смертельного исхода, вызванного им, — на 15%. В то же время, если люди, страдающие недосыпанием, получили возможность увеличить продолжительность ночного сна хотя бы на один час, у них наблюдалось уменьшение отложений кальция в артериях на 33% (за счет снятия напряжения в сосудах, ведь во время сна самопроизвольно понижается артериальное давление).

Согласно данным добровольного анкетирования средняя продолжительность сна в сутки за период с 1960 по 2002 год уменьшилась от 8,5 до 6 часов (Van Cauter E. et al., 2005). Существует множество негативных последствий хронического недосыпания, среди которых надо отметить сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, артериальную гипертензию, аритмию), нарушения мозгового кровообращения (ишемический и геморрагический инсульты), гипоталамическое ожирение (из-за негативного влияния на гипоталамус, который отвечает за функцию пищевого поведения).

В 2012 г. проводилось еще одно исследование влияния длительных ограничений сна на метаболические процессы у людей, выполняющих сменную работу. Практически здоровые люди провели более пяти недель в контролируемых лабораторных условиях. Был избран базовый сегмент оптимального сна, интервал ограничения сна, который равнялся трем неделям (5,6 ч в течение суток отводились на сон) в сочетании с нарушением циркадного ритма (повторяющиеся 28-часовые «дни»), а девять дней выделили на восстановление сна и циркадного ритма. Результаты данного клинического испытания показали, что длительное ограничение сна с одновременным нарушением циркадного ритма привело к снижению уровня метаболизма и повышению уровня глюкозы в плазме крови после еды из-за недостаточной секреции инсулина поджелудочной железой. В свою очередь, это создает благоприятный фон для развития в дальнейшем у человека метаболического синдрома и сахарного диабета. Однако нормализация вышеперечисленных параметров все-таки возможна у здоровых индивидуумов в течение девяти дней при условии восстановления сна и циркадного ритма (Vuxton O.M. et al., 2012).

Потеря даже нескольких часов сна в неделю может иметь пагубные последствия для широкого круга когнитивных процессов, таких как внимание, память, обучение, рассуждения и принятие решений. Сон необходим для нормального функционирования коры головного мозга, а также он может повысить производительность умственных способностей. Был проведен эксперимент, в котором тестировали на запоминание карт две группы людей. Разница между ними была в том, что одна группа после запоминания набора карт бодрствовала во время 40-минутного перерыва, а другая дремала. В результате эффективность запоминания в группе, которая дремала, составила 85%, а в группе, которая бодрствовала — 60% (Diekelmann S., 2014).

Еще один немаловажный момент в клинических исследованиях связан с наличием восстановительной функции сна. Она реализуется путем удаления нейротоксических отходов, которые накапливаются в активной центральной нервной системе (ЦНС). Естественный сон или анестезия связаны с увеличением интерстициального пространства на 60%, а также повышением объема спинномозговой жидкости с интерстицием. В свою очередь, конвективные потоки тканевой жидкости увеличивают скорость выведения β-амилоида (трансмембранного протеина, при скоплении которого образуются амилоидные бляшки) во время сна. Опасность данного белка заключается в том, что его нерастворимые отложения в тканях головного мозга являются патоморфологическим субстратом для возникновения болезни Альцгеймера.

Что касается бессонницы в пожилом возрасте, то она связана с изменениями в коре головного мозга, а именно с отмиранием нейронов вентролатеральной преоптической области мозга. В эксперименте на крысах при уничтожении этих нейронов у животных

наблюдались тяжелые формы бессонницы. Этот факт был подтвержден и в результате исследования 1000 добровольцев, которые согласились надеть на запястье небольшое устройство, записывающее все их движения. Испытуемые носили его на протяжении 7-10 дней каждые 2 года в течение всей жизни. В сутки они спали в среднем на час меньше, чем молодые люди (в возрасте 20 лет). Также исследователи зафиксировали снижение количества данного типа нейронов у людей, страдавших от болезни Альцгеймера.

Известно, что сон условно разделяют на два вида: поверхностный и глубокий. Важность глубокого сна заключается в том, что для него характерно наличие медленных волн мозговой активности (SWA — slow waves of brain activity). Они играют ключевую роль в переносе воспоминаний из гиппокампа (кратковременное хранение информации) в префронтальную кору (долгосрочное хранение информации). Медленные волны мозговой активности генерируются в средней части лобной доли коры головного мозга. Ухудшение состояния этой области мозга у людей преклонного возраста ассоциировано с их неспособностью впадать в глубокий сон. А согласно результатам компьютерной томографии именно глубокий сон способствовал перемещению воспоминаний из гиппокампа на более длительное хранение информации в префронтальную кору. Также старение связано с атрофией серого вещества, которая приводит к нарушению медленноволновой активности, и, как следствие, ухудшается память из-за расстройств функции удержания информации. В то же время в пожилом возрасте существенно снижается активность холинергической системы головного мозга, что также усугубляет расстройство памяти.

Большая опасность различных видов нарушений сна заключается в том, что они выступают как независимые факторы риска самоубийств у людей преклонного возраста. В клиническом испытании принимали участие 400 пожилых пациентов. Было выделено два параметра сна, которые являются предикторами суицида: трудности с засыпанием и сон, не приносящий отдыха. Плохое качество сна являлось ключевым фактором для увеличения риска смерти от самоубийства за десятилетний период наблюдения, но было статистически значимо после учета симптомов биполярных и депрессивных расстройств. Тем не менее лица, которые плохо спят, нередко имеют повышенный риск самоубийства, независимо от настроения (Bemert R.A. et al., 2014).

Нужно помнить и о том, что у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких очень часто встречается апноэ во время сна. Известно, что нелеченое апноэ сна — это причина примерно 30% острых нарушений мозгового кровообращения. Исходя из причинно-следственной связи между апноэ и сосудистой катастрофой, необходимо вовремя выявлять данную патологию и пытаться ее устранять. С этой целью была разработана анкета для первичной диагностики синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), которой могут пользоваться в своей практической деятельности не только неврологи, но и врачи общей практики. Она включает ряд простых вопросов о самочувствии человека (наличие храпа, остановок дыхания во время сна, дневной сонливости, повышенного артериального давления и утренних головных болей). Если пациент набирает 4 балла и более по предложенной анкете, то он страдает СОАС с вероятностью 96%.



Идеальный гипнотик

- Улучшение качества сна
- Сохранение / восстановление физиологических параметров сна
- Короткий период полувыведения T_{1/2} (1-2 ч)
- Минимизация побочных эффектов (сонливость, заторможенность утром)
- Минимальный риск возникновения зависимости и ребаунд эффекта
- Отсутствие эффекта кумуляции
- Нетоксичность

Mendelson W.B., Roth T., Cassella J., et al. The treatment of chronic insomnia: drug indication, chronic use and abuse liability. Summary of a 2001 New Clinical Drug Evaluation Unit meeting symposium. Sleep Med Rev 2004; 8: 7-17.

Рис. 1. Требования к идеальному гипнотику

Параметры	BZD, trazodon	zopiclon	zolpidem	zaleplon
Период достижения максимальной концентрации в плазме T _{max} (ч)	1-2	1-2	0,5-1	0,5-1
Период полувыведения T _{1/2} (ч)	8	3,5-6,5	2-4	1-2
Ребаунд эффект	++	+	+	-
Побочные действия	+	+	+	= плацебо
Утренние эффекты:				
психомоторные и когнитивные нарушения	++	++	+	-
способность управлять автомобилем	++	++	+	-
Толерантность	++	?	+	-

* Terzano MG, Rossi M, Palombini V, Smerieri A, Parrino L. New drugs for insomnia: comparative tolerability of zopiclone, zolpidem and zaleplon. Drug Saf 2003; 26: 261-282.
 * Walsh JK, Erman M, Evers CW et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodon and zolpidem in DSM-III-R primary insomnia. Hum Psychopharmacol 1998; 13: 191-198.
 * Montgomery L, Oswald I, Morgan K, Adam K. Trazodon enhances sleep in subjective quality but not in objective duration. Br J Clin Pharmacol 1983; 16: 139-144.
 * Pies RW. Dose-related sensory distortions with zolpidem. J Clin Psychiatry 1995; 56: 35-36.

Рис. 2. Сравнительная характеристика некоторых фармакодинамических параметров снотворных

Селофен (залеплон)

- Эффективен для контроля / лечения бессонницы, в первую очередь характеризующейся трудностями с засыпанием.
- В отличие от неселективных БЗД и зопиклона, которые искажают архитектуру сна, залеплон не нарушает архитектуру естественного сна.



ADAMED GROUP

Рис. 3. Преимущества залеплон

В Украинском НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии изучали хронобиологические особенности у пациентов с метаболическим синдромом Х. В результате исследования у них было обнаружено два типа нарушений: затрудненное засыпание как эквивалент тревоги, тревожный сон (76,7%); апноэ во сне (12,6%). И как следствие – отсутствие чувства отдыха после сна. Интересно и то, что существуют особые хронологические гены, которые тесно связаны с функцией основного ритмоведущего аппарата головного мозга. Такими «биологическими часами» считают супрахиазматические ядра гипоталамуса, влияющие на секрецию мелатонина в эпифизе.

Также интересны результаты еще одного исследования, посвященного изучению влияния хронической инсомнии на производительность труда и оценке возможности адаптации и восстановления за один расширенный эпизод сна. Продолжительность эпизодов сна и бодрствования были увеличены до 10 и 32 ч (соотношение 1:3,3) с распределением по всем циркадным фазам дня и ночи. Как оказалось, десятичасовой сон последовательно восстанавливает бдительность при выполнении заданий в течение первых несколько часов бодрствования. Однако хроническая инсомния заметно ухудшает показатели, особенно во время циркадной «ночи». Бодрствование в течение циркадной ночи кумулирует пагубные последствия инсомнии, что негативно отображается на здоровье человека (Cohen D.A. et al., 2010).

Какие методы лечения расстройств сна наиболее правильны и эффективны в современной медицине? Во-первых, существуют несколько методик поведенческой терапии при инсомнии, а именно:

- управление стимулами сна («кровать – только для сна!», а при постельном режиме человек по возможности большую часть дня должен находиться в кресле, полусидя);
- управление временем сна (вырабатывание четкого режима дня, который регламентирует время утреннего подъема и вечерний отход ко сну);
- релаксационные методики (могут быть направлены на соматическую или психоэмоциональную и когнитивную гиперактивацию);
- психообразование и психокоррекция, которые направлены на исправление негативных аспектов психологии конкретного индивидуума;
- обучение гигиене сна (оптимальный микроклимат в спальне).

Во-вторых, нужно определиться с выбором наиболее эффективного и наименее опасного снотворного препарата. На сегодняшний день мы имеем несколько групп лекарственных средств, обладающих снотворным действием разной степени выраженности и реализующих свой эффект через воздействие на постсинаптический ГАМК-эргический комплекс. В частности, это барбитураты и так называемые псевдогипнотики. К ним относят трициклические антидепрессанты и антигистаминные препараты. Также в Украине нередко используют в качестве гипнотиков производные бензодиазепа. Однако недавно проведенное французское исследование свидетельствует о том, что прием бензодиазепинов в течение жизни увеличивает

риск развития деменции в пожилом возрасте на 50% (De Gage S.B. et al., 2012).

Как снотворное средство популярен препарат из группы небензодиазепинового ряда золпидем. Но в последние годы стало известно, что женщины и пожилые люди наиболее склонны к побочным реакциям, связанным именно с этим лекарственным средством. По данным Администрации наркотических и психиатрических служб (SAMHSA – Substance Abuse and Mental Health Services Administration), количество обращений в отделения неотложной помощи из-за побочных реакций, связанных с золпидемом, за 5-летний период выросло почти на 220%. В связи с этим рекомендовано уменьшение терапевтической дозы золпидема в 2 раза (рис. 1, 2).

С позиций доказательной медицины внимания заслуживает такой представитель гипнотиков третьего поколения, как Селофен (залеплон). В отличие от неселективных бензодиазепинов и зопиклона, которые искажают структуру сна, данный препарат не нарушает архитектуры естественного сна. Также Селофен удлиняет продолжительность сна в первой половине ночи, при этом он не влияет на процентное соотношение между разными фазами сна.

Существенным преимуществом Селофена является воздействие на физиологическую регуляцию сна, что приводит к активации высвобождения мелатонина, и как следствие – возможности усиления гипнотических эффектов препарата. Фармакотерапевтическое действие Селофена связано с взаимодействием с ГАМКА-рецепторами, которые локализованы в нейронных структурах ЦНС. Но его избирательность к ГАМКА-рецепторам несколько иная, чем у золпидема и зопиклона. Он селективно взаимодействует с омега-1 подтипом ГАМКА-рецепторного комплекса, находящегося на α-субъединице рецептора преимущественно в коре головного мозга. Селофен имеет большое сродство к рецепторам с конфигурацией α₁ и β₁₋₃, γ₂, а также он демонстрирует избирательное связывание с α₂- и α₃-субъединицами (наиболее важными рецепторами гипнотического эффекта).

По сравнению с другими Z-препаратами (небензодиазепиновыми агонистами ГАМК-рецепторов) Селофен максимально быстро достигает пика своей плазменной концентрации, быстро выводится из организма и не обладает даже минимальными способностями к кумуляции, в том числе у лиц пожилого возраста. В отличие от зопиклона Селофен не образует активных метаболитов в процессе биотрансформации в организме. Соответственно, его клинические эффекты являются строго дозозависимыми, и одновременно уменьшается риск развития побочных эффектов. В свою очередь, возникает перспектива безопасного применения препарата в пожилом и старческом возрасте, когда потребность в снотворных средствах существенно возрастает.

Рекомендуемая доза Селофена для взрослых составляет 10 мг. Максимальная суточная доза не должна превышать 10 мг, поэтому обязательно нужно предупреждать больных о вреде приема повторной дозы в течение одной ночи. При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Селофен назначают перорально, непосредственно перед

отходом ко сну, через 2 ч после приема пищи или же после того, как больной почувствует, что не может заснуть. Продолжительность лечения не должна превышать двух недель.

Немаловажным является и тот факт, что в результате проведения метаанализа исследования влияния разных гипнотиков на психомоторные функции и память было установлено, что залеплон в отличие от триазолама и лоразепама не нарушает вышеперечисленные функции (Mangano R.M., 2001). Также после использования залеплонна восстановление психомоторных и когнитивных функций происходит гораздо быстрее, чем после применения зопиклона и темазепама (Paul M.A. et al., 2003).

Что касается эффективности и начала действия данного препарата, то в 2009 году в исследовании Я.И. Левина было доказано наличие положительной динамики уже после семи дней приема залеплонна. При этом проводилась оценка сна в баллах сначала по отдельным показателям (длительность засыпания, продолжительность сна, количество ночных пробуждений, качество сна, количество сновидений, качество утреннего пробуждения), а в заключении – суммарная оценка субъективных характеристик сна. Благодаря этому же исследованию стал известным еще один положительный момент в клинической картине инсомнии при

лечении данной патологии залеплонном. Согласно результатам полисомнографии наблюдалось увеличение 4-й стадии сна (самый глубокий медленный сон), дельта-сна (объединяет 3-ю и 4-ю стадию сна) и уменьшение бодрствования в период сна (рис. 3).

Еще одна особенность залеплонна заключается в том, что он не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику таких лекарственных средств, как дигоксин и ибупрофен, что очень важно для пожилых пациентов, имеющих много сопутствующих соматических заболеваний (Garcia P.S. et al., 2000).

Таким образом, различные виды нарушений сна требуют комплексного подхода к их коррекции и лечению. Наличие положительной динамики у таких пациентов обеспечивается одновременным применением методов поведенческой терапии и современных фармпрепаратов с быстрым началом действия, коротким периодом полувыведения, хорошим клиническим эффектом и отсутствием синдрома отмены. К таковым относятся гипнотики третьей генерации, в частности Селофен, которые дают возможность минимизировать риск привыкания и сделать медикаментозную терапию адекватной и безопасной.

Подготовила Людмила Онищук



Как гармонично соединить ночь и день?

Селофен Залеплон

единственный, который может применяться^{1,2,3,4} вечером, среди ночи - за 4 часа до пробуждения

СНОТВОРНОЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ С МИНИМАЛЬНЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

ADAMED

1. Clin Psychiatry 1997;60:516-541.
 2. Br J Clin Pharmacol 2002;51:196-202.
 3. Br J Clin Pharmacol 1999;48:367-374.
 4. Clin Psychopharmacol 2002;22:575-583.
 5. Clin Neuropharmacol 2002;25(1):17-21.
 6. Sleep 1999;22(suppl):120.

Дозирование: 10 мг (1 капсула) перед сном, вечером или ночью, но не менее чем за 4 часа до пробуждения. Краткая информация о препарате Селофен. Состав: 1 капсула содержит 10 мг залеплонна. Фармацевтическая форма: капсулы по 10 мг №10, №20. Показания: идиопатическое хроническое бессоние, связанное с проблемами засыпания и поддержания сна. Противопоказания: Селофен противопоказан при беременности. Рекомендованная суточная доза – 10 мг. Селофен следует принимать непосредственно перед тем, как ложиться спать, минимум за 4 часа до пробуждения. Нельзя принимать вторую дозу препарата в ту же ночь. Противопоказания: повышенная чувствительность и компоненты препарата, период беременности и кормления грудью, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая дыхательная недостаточность, синдром ночного апноэ, инфаркт, возраст до 18 лет. Побочные реакции: головная боль, головокружение, сонливость, сухость во рту. Номер регистрационного свидетельства: UA-5258/01/01. Дополнительную информацию читайте в полной инструкции для применения препарата Селофен.

Противопоказано: ООУ «АДАМЕД»
 Польша 149, 05-152 Чеснов, Польша. HYPERLINK «http://www.adamed.com.pl» www.adamed.com.pl
 Представительство в Украине: 01015, г. Киев, ул. Радунька, 10
 Тел.: +38 (044) 280 57 84 Факс: +38 (044) 280 57 16

ВЫПИСЫВАЕТСЯ НА ОБЫЧНОМ РЕЦЕПТУРНОМ БЛАНКЕ (Ф-1).