

ИНСОМНИЯ

В статье приведены современное определение и классификация инсомнии, диагностические критерии расстройства, рассмотрены представления о патофизиологии этого состояния. Обсуждается использование в лечении инсомнии препаратов разных фармакологических групп.

Ключевые слова: инсомния, патогенез, доксиламин, мелатонин.

K.N. STRYGIN, PhD in medicine, M.G. POLUEKTOV, PhD in Medicine
First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov
INSOMNIA

The article tells about the current understanding and classification of insomnia, the diagnostic criteria and pathophysiology of the disorder. Different pharmacological groups of drugs used in the treatment of insomnia are discussed.

Keywords: insomnia, pathogenesis, doxylamine, melatonin.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Согласно Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3), опубликованной в 2014 г. [1], инсомния определяется как синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих, несмотря на наличие достаточных условий и количества времени для сна, и проявляющихся различными нарушениями дневной деятельности.

Для постановки диагноза инсомнии должны присутствовать все нижеприведенные критерии (табл. 1).

Согласно определению и диагностическим критериям можно выделить три основных признака, необходимых для постановки диагноза этого состояния.

Первый – наличие одного или нескольких нарушений сна (пресомнических, интрасомнических, постсомнических) (рис. 1).

Пресомнические расстройства включают нарушение засыпания, формирование патологических ритуалов отхода ко сну, «боязнь постели», «страх не заснуть» и т. д. В норме время засыпания у детей и подростков не превышает 20 мин, у взрослых – 30 мин. У больных инсомнией оно может увеличиваться до 2 ч и более, при этом часто регистрируются многочисленные короткие эпизоды 1-й и 2-й стадий сна с последующими пробуждениями.

Интрасомнические расстройства – частые ночные пробуждения, после которых больному трудно заснуть, что приводит к увеличению времени бодрствования внутри сна, увеличению представленности поверхностных стадий сна и редукции глубоких (дельта сна). Показателем наличия интрасомнического расстройства может служить время бодрствования внутри сна, превышающее 30 мин.

Постсомнические расстройства – ранние утренние пробуждения, приводящие к сокращению времени сна (как минимум на 30 минут от желаемого). При этом необходимо учитывать время отхода ко сну и общее время сна – менее 6,5 ч.

Больные инсомнией могут предъявлять жалобы как на одно из перечисленных расстройств, так и на несколько, причем преобладающий симптом может со временем меняться.

Необходимо учитывать, что для пациентов с инсомнией, в отличие от здоровых людей, характерно субъективно переоценивать длительность засыпания и количество пробуждений и недооценивать продолжительность своего сна по отношению к объективным показателям полисомнографии. Это несоответствие может быть связано с физиологическим гипервозбуждением и быть одним из основных признаков инсомнии.

Второй необходимый признак для постановки диагноза инсомнии – достаточное время и соответствующие условия для полноценного сна. Этот неприменимо к людям, которые сознательно ограничивают себя во сне или же в силу различных обстоятельств не имеют возможности спать в комфортных условиях нужное время.

Необходимо учитывать, что для пациентов с инсомнией, в отличие от здоровых людей, характерно субъективно переоценивать длительность засыпания и количество пробуждений и недооценивать продолжительность своего сна по отношению к объективным показателям полисомнографии

Третий признак – нарушения ночного сна должны отражаться на качестве последующего бодрствования человека: эмоциональном состоянии, физической активности, когнитивных функциях и т. д.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНСОМНИИ

Распространенность хронической инсомнии в общей популяции составляет примерно 10%, а преходящие симптомы нарушений сна выявляются намного чаще (у 30–35% людей в общей популяции). Хроническая

инсомния в 1,5 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Более подвержены этому расстройству лица с низким социально-экономическим статусом, не работающие или работающие по сменному графику. Инсомния может дебютировать в любом возрасте, но чаще диагностируется у пожилых людей, чаще в связи и наличием сопутствующих заболеваний и возрастных изменений сна.

В настоящее время получены убедительные доказательства, что инсомния может иметь наследственный характер [2]. Так, распространенность инсомнии выше среди монозиготных близнецов по сравнению с dizиготными. У лиц, находящихся в первой степени родства, инсомния развивается от 35% до 55% случаев, что гораздо больше, чем в общей популяции. Эти ассоциации оказываются более сильными при наследовании по материнской линии.

Предполагается, что уязвимость для развития стрессиндуцированных нарушений сна может быть генетически обусловленной и наследуется у 29% женщин и 43% мужчин. Жизненные события у таких людей могут повышать активность стресс-регуляторных систем (т. е. гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси). Эти изменения, в свою очередь, способны вызвать долговременные изменения в структурах головного мозга, таких как гиппокамп. Гиппокамп является особенно пластичной областью мозга, уязвимой для стресса и связанных с ним медиаторов. Повторное воздействие стресса способно изменять нейрогенез в этом образовании, что является провоцирующим фактором для развития хронической инсомнии.

Однако стоит отметить, что в развитии инсомнии у родственников, помимо генетической предрасположенности, также необходимо учитывать влияние среды обитания, наличие усвоенного поведения (например, наблюдения за поведением родителей), психопатологических черт личности.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ИНСОМНИИ

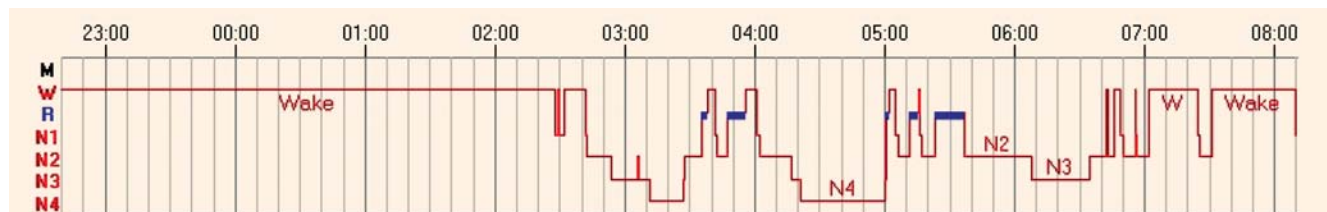
Показано, что, что при инсомнии выявляются признаки повышенного возбуждения в когнитивно-эмоциональной, поведенческой сферах, а также на вегетативном или центральном уровнях нервной системы [2]. Это проявляется увеличением частоты сердечных сокращений и

Таблица 1. Диагностические критерии инсомнии по МКРС-3

А. Пациент или его близкие отмечают одно или более из следующего	
1	Трудности при засыпании (инициации сна)
2	Трудности поддержания сна (частые пробуждения)
3	Окончательное пробуждение ранее желаемого времени
4	Нежелание (сопротивление) спать по соответствующему графику
5	Нарушения сна без участия родителей или другого человека
В. Наличие одной или нескольких из следующих проблем в течение дня, связанных с нарушением ночного сна	
1	Усталость, общее недомогание
2	Нарушение внимания, концентрации, или ухудшение памяти
3	Нарушения в социальных, семейных отношениях, появление трудностей в работе или обучении
4	Нарушение настроения, раздражительность
5	Дневная сонливость
6	Поведенческие проблемы (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия)
7	Снижение мотивации, энергичности, инициативности
8	Подверженность ошибкам, несчастным случаям
9	Неудовлетворенность и беспокойство по поводу своего сна
С. Вышеперечисленные жалобы не могут быть объяснены недостаточным временем или некомфортными условиями места, отведенными для сна	
D. Нарушение сна и сопутствующие дневные симптомы наблюдаются не менее трех раз в неделю	
E. Нарушение сна и сопутствующие дневные симптомы присутствуют в течение более трех месяцев (для хронической инсомнии)	
F. Проблемы сна и бодрствования нельзя объяснить наличием другого расстройства сна	

вариабельности сердечного ритма, усилением метаболизма в течение суток, увеличением температуры тела, повышением уровня секреции адренокортикотропного гормона и кортизола (основных медиаторов реакции на стресс), особенно в вечернее время, увеличением высокочастотной электроэнцефалографической активности во

Рисунок 1. Пример гипнограммы больного инсомнией



На рисунке представлена гипнограмма больного инсомнией. Общее время сна составило 4 часа 14 минут. Время засыпания – 228 мин. Количество пробуждений – 11. Время бодрствования внутри сна 55,5 мин.

время медленного сна и свидетельствует о повышенной активности симпатической нервной системы и гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси во время сна и бодрствования. Предполагается, что физиологическая дисрегуляция этих систем и является основной причиной развития инсомнии.

С помощью методов нейровизуализации (позитронно-эмиссионная томография и др.) было выявлено, что у больных инсомнией, по сравнению со здоровыми, во 2-й стадии сна повышена активность в следующих областях мозга (рис. 2): восходящей ретикулярной формации, гипоталамусе, таламусе, мозжечковой миндалине, гиппокампе, островковой и передней части поясной извилины и префронтальной коре головного мозга. Этот факт позволяет предположить, что гиперактивность и возбуждение этих структур (так называемого «эмоционального мозга»), ответственных за регуляцию эмоциональных и когнитивных функций, являются одними из патофизиологических факторов в развитии инсомнии. На рисунке показано расположение структур мозга и изменения в них, которые могут быть вовлечены в патогенез развития инсомнии; заметим, что изменения выявлены с помощью различных методов нейровизуализации: гиппокамп (желтый), миндалина (красный), таламус (светло-зеленый), голова хвостатого тела (темно-зеленый), передняя поясная извилина (светло-голубой), лобная кора головного мозга (темно-синий).

МОДЕЛИ ПАТОГЕНЕЗА ИНСОМНИИ

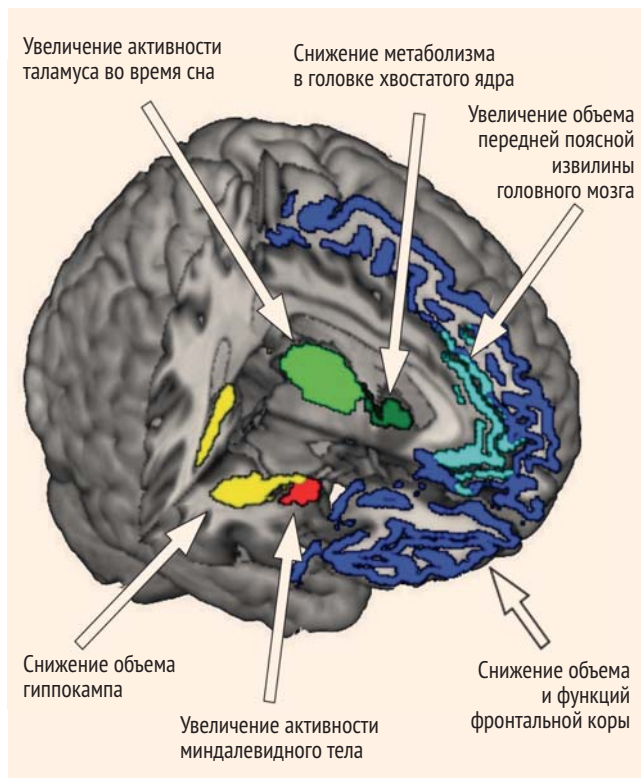
Существует около десяти различных моделей патогенеза инсомнии [3]. Наиболее известной и признанной является модель, предложенная в 1987 г. А. Шпильманом, – модель ЗП. Она основана на взаимодействии трех факторов, участвующих в развитии и хронификации инсомнии: предрасполагающих (predisposing), провоцирующих (precipitating) и поддерживающих (perpetuating). В дальнейшем к этим факторам был добавлен четвертый – условный, или павловский, рефлекс (павловское кондиционирование), возникающий на обстоятельства, предшествующие укладыванию, – модель 4П (рис. 3).

Модель ЗП основана на взаимодействии трех факторов, участвующих в развитии и хронификации инсомнии: предрасполагающих (predisposing), провоцирующих (precipitating) и поддерживающих (perpetuating)

Предрасполагающие факторы включают в себя биологические (генетическую предрасположенность, этиологические факторы, повышение скорости метаболизма, тонуса симпатической нервной системы и т. д.), психологические (особенности личности, повышенная тревожность и т. д.), социальные и поведенческие.

Основным провоцирующим фактором является стрессовое воздействие. К поддерживающим факторам относят эмоциональную и соматическую гиперактивацию, возникающую вследствие хронификации стресса, форми-

Рисунок 2. Структуры, участвующие в развитии инсомнии, по результатам нейровизуализационных методов исследования



рование дисфункциональных представлений о сне и поведенческих реакций (увеличения времени в постели), нарушение ассоциаций между постелью и сном. Вследствие взаимодействия этих факторов приводит к развитию хронической инсомнии.

ДИАГНОСТИКА ИНСОМНИИ

Инсомния – это клинический диагноз, основывающийся на жалобах, данных опроса и осмотра больного. Дополнительно можно использовать различные анкеты и опросники, позволяющие оценить выраженность нарушений сна, сопутствующие инсомнии синдромы, дневную сонливость, например Питсбургский индекс качества сна, индекс тяжести инсомнии, Эпвортскую шкалу сонливости и др. Однако необходимо учитывать, что результаты этих тестов являются субъективными и могут значительно отличаться от реальности.

Показаниями для проведения объективных методов исследования (полисомнографии, множественный тест латентности сна) при инсомнии являются:

- Подозрение на наличие нарушений дыхания или периодических движений конечностей во время сна.
- Наличие нарушений сна, сопровождающихся чрезмерной дневной сонливостью для исключения нарколепсии.
- Резистентность симптомов инсомнии при длительном адекватном лечении для исключения сопутствующих расстройств сна.

■ Подозрение на наличие нарушения восприятия сна (парадоксальной инсомнии), когда пациент жалуется на длительное полное отсутствие сна или очень короткий сон, неэффективность снотворных средств при отсутствии дневной сонливости.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИНСОМНИИ

По сравнению с предыдущей Международной классификацией расстройств сна (МКРС-2) в последней редакции (МКРС-3) произошли значительные изменения в классификации инсомнии с точки зрения ее концептуальной основы.

Многолетние наблюдения показали, что симптомы отдельных клинических форм, а также первичных и вторичных инсомний в большинстве случаев накладываются друг на друга, затрудняя дифференциацию ее подтипов

В предыдущей версии МКРС инсомния рассматривалась с позиции первичного и вторичного расстройства, связанного с лежащим в его основе психическим, соматическим заболеванием, а также злоупотреблением психоактивными веществами.

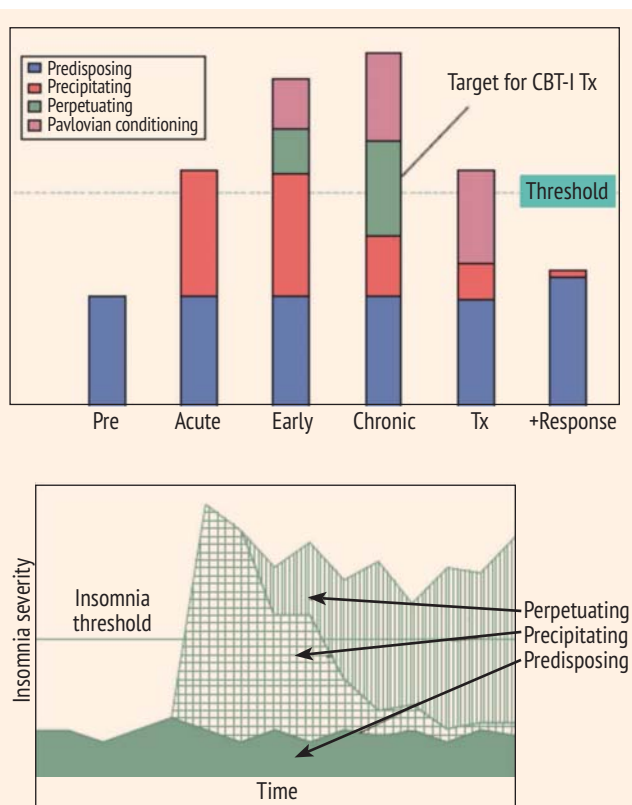
Выделяли следующие клинические формы первичной инсомнии:

1. **Психофизиологическая инсомния.** Характеризуется повышенным возбуждением перед сном, психологическими нарушениями, наиболее характерным из которых является формирование «боязни сна». При этом соматизированное напряжение нарастает в вечерние часы, когда пациент пытается заставить себя скорее уснуть, что приводит к усугублению нарушений сна и усилению беспокойства на следующий вечер.
2. **Идиопатическая инсомния.** Нарушения сна при этой форме инсомнии отмечаются с детского возраста без длительных ремиссий. Учитывая раннее начало, стабильность в течение всей жизни, это расстройство, как полагают, возникает из-за генетически детерминированных или врожденных aberrаций в сомногенных системах мозга.
3. **Парадоксальная инсомния.** При этой форме инсомнии пациент утверждает, что «спит очень мало» или «не спит совершенно», однако при проведении объективного исследования выявляется наличие сна в количестве, превышающем субъективно ощущаемое. В этом случае основным симптомообразующим фактором является нарушение восприятия собственного сна, связанное, прежде всего, с особенностями ощущения времени в ночное время. Периоды бодрствования ночью хорошо запоминаются, а периоды сна, наоборот, амнезируются.
4. **Инсомния вследствие нарушения гигиены сна.** При этой форме инсомнии проблемы со сном возникают на фоне деятельности, приводящей к повышению активации в периоды, предшествующие укладыванию. Это

может быть употребление кофе, курение, физическая и психическая нагрузка в вечернее время или же другая активность, препятствующая инициации и поддержанию сна (укладывание в различное время суток, использование яркого света в спальне, неудобная для сна обстановка).

5. **Поведенческая инсомния детского возраста.** Возникает, когда у детей формируются неправильные ассоциации или установки, связанные со сном (например, потребность засыпать только при укачивании, нежелание спать в своей кровати), а при попытке их убрать или скорректировать проявляется активное сопротивление ребенка, приводящее к сокращению времени сна. Вторичные формы инсомнии включали следующие:
 1. **Инсомния при психических расстройствах.** 70% больных расстройствами невротического ряда имеют проблемы инициации и поддержания сна. Нередко нарушение сна выступает главным симптомообразующим радикалом, из-за которого, по мнению пациента, и развиваются многочисленные проблемы (головная

Рисунок 3. 3П- и 4П-модели патогенеза инсомнии



В нижней части рисунка показано схематическое представление динамики развития инсомнии. В верхней части представлен вклад каждого фактора и его влияние на клиническое течение инсомнии (Pre – наличие предрасполагающих факторов, Acute – реакция на острый стресс, Early – острая инсомния, Chronic – хроническая инсомния, Tx – ответ на лечение, +Response – ремиссия инсомнии, target for CBT-I Tx – мишень для КПТ). Пунктирной линией обозначено пороговое значение воздействия совокупности факторов, при превышении которого возникают нарушения сна.

Таблица 2. Некоторые наиболее часто употребляемые препараты разных химических групп, используемые в терапии инсомнии

Международное название	Доза, мг	Химическая группа	Период полувыведения, часы
Zolpidem	10	Имидазопиридин	2,4
Zopiclon	7,5	Циклопирролон	3,5–6
Zaleplon	10	Пиразолопиримидин	1
Clonazepam	2	Бензодиазепин	8–50
Phenazepam	1	Бензодиазепин	6–18
Lorazepam	2,5	Бензодиазепин	8–15
Nitrazepam	10	Бензодиазепин	26
Reladorm (Cyclobarbital + Diazepam)		Комбинированный препарат: барбитурат + бензодиазепин	
Melatonin	2–6	Индол	1
Doxylamin	15	Этаноламин	10–12
Diphenhydramine	2–50	Этаноламин	5–11
Amitriptylinum	12,5–25	Трициклический антидепрессант	10–26
Trazodon	25–150	Тиазолопиридин	7–15
Mirtazapin	7,5–30	Тетрациклический антидепрессант	20–40
Mianserin	7,5–30	Тетрациклический антидепрессант	21–61
Quetiapine	25–250	Атипичный нейролептик	7
Gabapentin	100–900	Производное гамма-аминомасляной кислоты	5–9
Pregabalin	150–300	Производное гамма-аминомасляной кислоты	5–7

- боль, усталость, сердцебиение, ухудшение зрения и т. д.) и ограничивается социальная активность.
2. *Инсомния при соматических заболеваниях.* Проявления многих болезней внутренних органов или нервной системы сопровождаются нарушением ночного сна, особенно при наличии сопутствующих болевых и дискомфортных симптомов, возникающих в вечернее и ночное время.
 3. *Инсомния, связанная с приемом лекарственных препаратов или других субстанций.* Наиболее частой причиной этой инсомнии является злоупотребление снотворными препаратами и алкоголем. При этом отмечается развитие синдрома привыкания – потребность в увеличении дозы препарата для получения того же клинического эффекта и зависимости – развитие синдрома отмены при прекращении приема препарата или уменьшении его дозы.

Однако многолетние наблюдения показали, что симптомы отдельных клинических форм, а также первичных и вторичных инсомний в большинстве случаев накладываются друг на друга, затрудняя дифференциацию ее подтипов. Учитывая общность патогенетических механизмов и методов терапии, в настоящее время инсомнию предложено рассматривать как самостоятельное заболевание, коморбидное другим.

В МКРС-3 сейчас выделяют три клинические формы инсомнии:

1. Хроническая инсомния (длительность более 3 месяцев).
2. Острая инсомния (длительность менее 3 месяцев).
3. Инсомния неуточненная (временный диагноз).

ЛЕЧЕНИЕ ИНСОМНИИ

Несмотря на значительные достижения в понимании нейробиологии сна и бодрствования, лечение инсомнии остается сложной проблемой [2]. 40% пациентов с хронической инсомнией не достигают стойкой ремиссии симптомов.

В настоящее время, вне зависимости от формы инсомнии, методом выбора в лечении является применение методик когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), включающей в себя рекомендации по гигиене сна, ограничения внешней стимуляции, терапию ограничением сна и отдыха и познавательные (когнитивные) методики. Механизм действия КПТ согласуется с нейробиологическими моделями развития инсомнии. Многочисленные исследования продемонстрировали, что КПТ, особенно при хронической инсомнии, равна по эффекту фармакотерапии.

Из лекарственных средств в терапии инсомнии наиболее часто используют препараты бензодиазепинового ряда и агонисты бензодиазепиновых рецепторов. Согласно метаанализу рандомизированных контролируемых исследований, они являются безопасными и эффективными при краткосрочном применении и показаны для лечения острой инсомнии. Однако их применение существенно ограничено возможностью развития толерантности и повышенным риском зависимости при длительном использовании. Альтернативный подход заключается в применении препаратов других фармакологических групп [5]. В *таблице 2* представлены препараты разных химических групп, используемые в терапии инсомнии.

В настоящее время, вне зависимости от формы инсомнии, методом выбора в лечении является применение методик когнитивно-поведенческой терапии, включающей в себя рекомендации по гигиене сна, ограничения внешней стимуляции, терапию ограничением сна и отдыха и познавательные (когнитивные) методики

Спектр представленных препаратов, применяемых в терапии инсомнии, достаточно широк: антидепрессанты, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, нейролептики,

антиконвульсанты, препараты мелатонина. Каждый препарат имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при его назначении в зависимости от клинической картины и сопутствующих инсомнии симптомов.

Действие снотворных средств, не связанных напрямую с воздействием на ГАМК-рецепторный комплекс, хотелось бы рассмотреть более подробно.

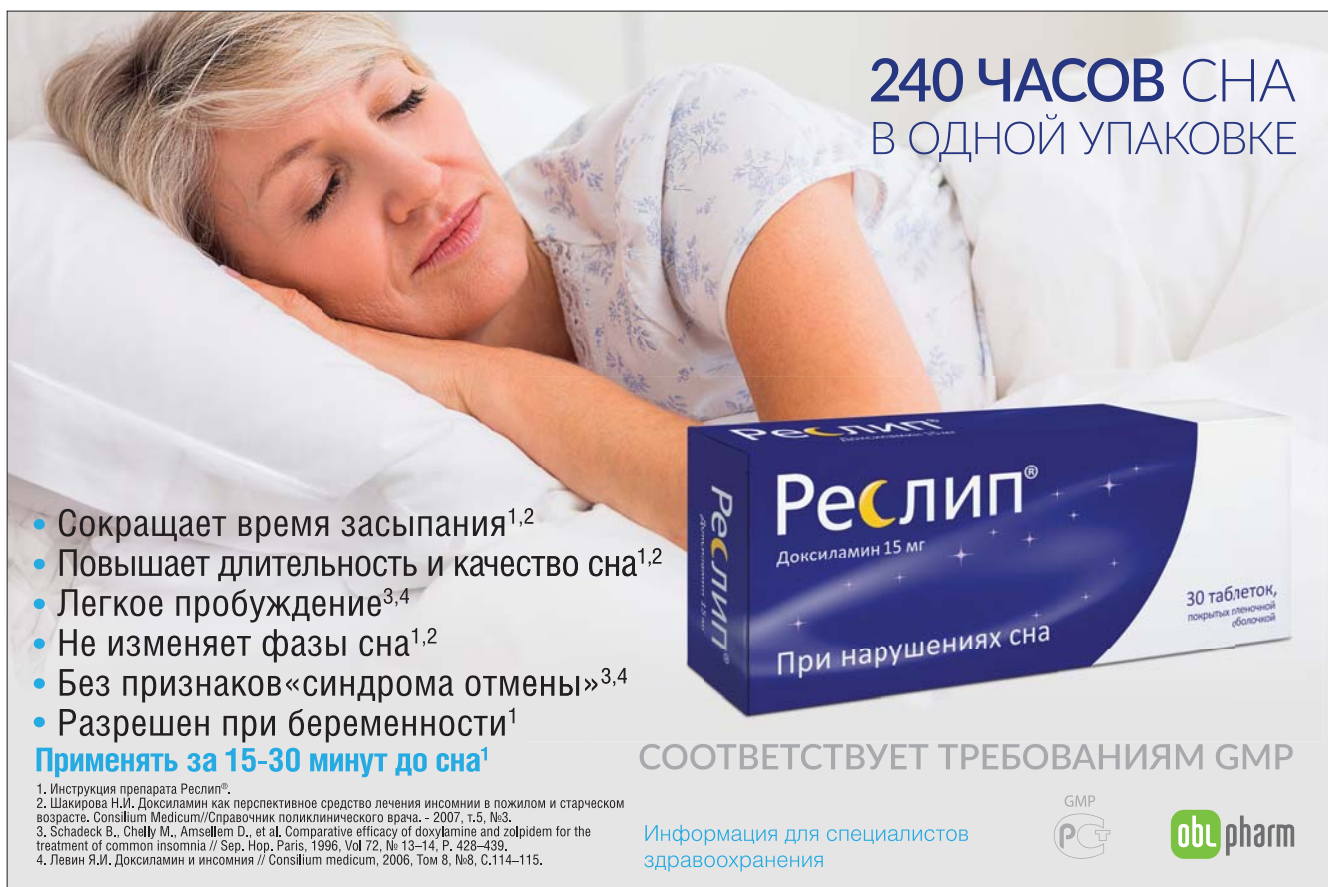
АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Гистаминергическая система – одна из наиболее мощных мозговых систем, обеспечивающих поддержание бодрствования. Мозговой гистамин содержится в туберомамиллярном ядре гипоталамуса, проекции от которого широко расходятся в корковые отделы и ядра ствола. Блокада этой системы приводит к снижению уровня бодрствования и усилению сомногенных влияний [6]. Доксиламин представляет собой блокатор H_1 -гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, антигистаминное, седативное и м-холиноблокирующее действие. Количество клинических испытаний доксиламина в терапии инсомнии ограничено. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании был продемонстрирован значительный терапевтический эффект в отношении нарушений сна у 2 931 послеоперационного больного [5]. В другом рандомизированном двойном слепом исследовании в 3 парал-

лельных группах пациентов сравнивалась эффективность и переносимость доксиламина при лечении инсомнии в дозе 15 мг с золпидемом (10 мг) и плацебо (с изучением синдрома отмены) [7]. Доксиламин оказался эффективнее плацебо в отношении практически всех симптомов инсомнии (время засыпания, качество и продолжительность сна, частота пробуждений, состояние утром) и не отличался от золпидема в отношении отдельных вопросов и общего балла опросника Шпигеля. Улучшение качества сна после приема доксиламина и золпидема сохранялось после замены этих препаратов на плацебо.

Доксиламин оказался эффективнее плацебо в отношении практически всех симптомов инсомнии (время засыпания, качество и продолжительность сна, частота пробуждений, состояние утром) и не отличался от золпидема в отношении отдельных вопросов и общего балла опросника Шпигеля

Наиболее перспективным представляется клиническое применение доксиламина у пациентов с инсомнией, ассоциированной с симптомами аллергии или инфекции верхних дыхательных путей, учитывая его противоаллергический эффект. Кроме этого, возможно применение препарата на протяжении всего периода беременности.



**240 ЧАСОВ СНА
В ОДНОЙ УПАКОВКЕ**

- Сокращает время засыпания^{1,2}
- Повышает длительность и качество сна^{1,2}
- Легкое пробуждение^{3,4}
- Не изменяет фазы сна^{1,2}
- Без признаков «синдрома отмены»^{3,4}
- Разрешен при беременности¹

Применять за 15-30 минут до сна¹

Реслип®
Доксиламин 15 мг
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
При нарушениях сна

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

Информация для специалистов здравоохранения

GMP
PC
obc pharm

1. Инструкция препарата Реслип®.
2. Шакирова Н.И. Доксиламин как перспективное средство лечения инсомнии в пожилом и старческом возрасте. Consilium Medicum/Справочник поликлинического врача. – 2007, т.5, №3.
3. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D., et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia // Sep. Hop., Paris, 1996, Vol 72, № 13–14, P. 428–439.
4. Левин Я.И. Доксиламин и инсомния // Consilium medicum, 2006, Том 8, №8, С.114–115.

Противопоказания к назначению доксиламина при инсомнии связаны с его м-холиноблокирующим действием – это закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, задержка мочи, а также период грудного вскармливания, детский и подростковый возраст. Одним из препаратов доксиламина, зарегистрированных в Российской Федерации, является Реслип (ФП «Оболенское», АО). Показанием к применению этого препарата является симптоматическая терапия переходящих нарушений сна.

ПРЕПАРАТЫ МЕЛАТОНИНА

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) представляет собой индольное соединение, которое является гормоном, большей частью вырабатывается эпифизом, а также сетчаткой и кишечником. Повышение концентрации мелатонина в крови с наступлением темноты снижает у человека температуру тела, уменьшает эмоциональную напряженность, индуцирует сон, а также незначительно угнетает функцию половых желез.

Мелатонин участвует в гормональном обеспечении околосуточного и сезонного периодизма поведенческой активности [8]. После приема максимальная концентрация (T_{max}) достигается через 0,5 часа, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 1 часа. В мозге мелатонин связывается с MT_1 - и MT_2 -рецепторами, а также с ядерным рецептором внутри клетки. В ряде исследований было выявлено, что, несмотря на достижение максимальной концентрации в сыворотке приблизительно через 30 мин, максимальный эффект наступает через три часа после приема препарата [5]. Эффективность мелатонина подтверждена плацебо-контролируемыми исследованиями, в том числе у людей без нарушений сна, детей, взрослых и пожилых пациентов с инсомнией, пациентов с болезнью Альцгеймера; больных инсомнией с коморбидными с соматическими и психическими заболеваниями. В большинстве исследований применялись дозы от 2 до 6 мг. Время приема препарата варьировало от 30 минут до 3 часов до сна. Было показано, что мелатонин наиболее эффективен при нарушении засыпания и в меньшей степени влияет на продолжительность сна.

Мелатонин представляет собой индольное соединение, которое является гормоном, большей частью вырабатывается эпифизом, а также сетчаткой и кишечником. Участвует в гормональном обеспечении околосуточного и сезонного периодизма поведенческой активности

Наиболее частыми побочными эффектами приема мелатонина является головная боль. Учитывая, что этот гормон принимает участие в регуляции репродуктивной функции у мужчин и женщин, предполагается, что высокие уровни мелатонина могут приводить к обратимому ингибированию сперматогенеза и овуляции, поэтому при планировании зачатия препарат принимать не стоит.

Помимо снотворного, доказаны другие многообразные биологические эффекты мелатонина: гипотермический, антиоксидантный, противоопухолевый, адаптогенный, синхронизационный, антистрессовый, антидепрессивный, иммуномодулирующий. Исходя из перечисленных биологических эффектов препарата, следует предположить его важную роль в терапии многих неврологических заболеваний.

Помимо снотворного, доказаны другие многообразные биологические эффекты мелатонина: гипотермический, антиоксидантный, противоопухолевый, адаптогенный, синхронизационный, антистрессовый, антидепрессивный, иммуномодулирующий

Во многих странах Европа и США мелатонин доступен в качестве безрецептурного лекарства. В России одним из безрецептурных препаратов мелатонина является Меларитм (ФП «Оболенское», АО), содержащий 3 мг активного вещества. Показаниями для приема препарата служат расстройства сна, в т. ч. обусловленные таким нарушением ритма «сон – бодрствование», как десинхроноз (например, при смене часовых поясов).

В заключение следует подчеркнуть, что инсомния – это распространенное в общей медицинской практике заболевание. Адекватная оценка и лечение этого расстройства возможны только с учетом представлений о патогенезе и всех разнообразных факторов, вызывающих заболевание. Использование препаратов различных фармакологических групп позволяет значительно облегчить эту задачу.



ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Riemann D, Nissen C, Palagini L, Otte A, Perlis ML, Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 547-58.
3. Michael ML. Etiology and Pathophysiology of Insomnia. (In Principles and practice of sleep medicine. Kryger M, Roth T, Dement WC, eds.). Elsevier, Inc.: Philadelphia, 2016: 769-784.
4. Krystal AD. Pharmacologic Treatment of Insomnia: Other Medications. (In Principles and practice of sleep medicine. Kryger M, Roth T, Dement WC, eds.). Elsevier, Inc.: Philadelphia, 2016: 842-846.
5. Ковальзон В.М., Стрыгин К.Н. Нейрохимические механизмы регуляции сна и бодрствования: роль блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства»*, 2013, 12: 8-15.
6. Schadeck SB, Chelly M et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. *Sep Hop Paris*, 1996, 72(13-14): 428-439.
7. Левин Я.И. Мелатонин в неврологической практике. *Consilium Medicum*, 2012, 2: 111-115.