

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

В статье анализируются возможности терапии и профилактики нарушений сна у пациентов с алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: нарушения сна, алкогольная болезнь, доксиламин.

Y.E. AZIMOVA, PhD in Medicine, K.A. ISCHENKO
Headache University Clinic, Moscow

SLEEP DISTURBANCES IN ALCOHOLIC DISEASE. DIAGNOSTICS AND THERAPY

The article deals with possibilities of therapy and prevention of sleep disturbances in patients with alcoholic addiction.

Keywords: sleep disturbances, alcoholic disease, Doxilamine.

Сон – базовая физиологическая потребность человека. Выделяется две основные фазы ночного сна – фаза быстрого сна или фаза быстрых движений глаз (REM-фаза) и фаза медленного сна (NREM-фаза), которым эквивалентны различные паттерны нейрофизиологической активации и выделение различных нейротрансмиттеров. Обмен большинства нейротрансмиттеров, участвующих в организации цикла *сон – бодрствование*, нарушается при хроническом приеме алкоголя.

Злоупотребление алкоголем и нарушение циркадных ритмов и сна имеют двустороннюю взаимосвязь. Так, в эксперименте было показано, что животные, находящиеся в полной темноте, выпивали больше алкоголя, чем находящиеся при естественном освещении [23]. В крупных популяционных исследованиях выявлено, что наличие инсомнии повышает риск алкогольной зависимости в 2,4 раза [5]. С другой стороны, прием алкоголя нарушает циркадные ритмы и выработку мелатонина как у здоровых лиц, так и у пациентов с алкогольной зависимостью [32]. Выраженность нарушений сна имеет прямую корреляцию со степенью тяжести злоупотребления алкоголем, оцененной при помощи шкалы АУДИТ. Чем выше суммарный балл по шкале АУДИТ, тем хуже субъективное качество сна, меньше продолжительность ночного сна, чаще возникают ночные пробуждения [21]. Чем больше потребляется алкоголя, тем больше представленность симптомов диссомнии [13].

ФИЗИОЛОГИЯ СНА

Динамика физиологического состояния от активного бодрствования до глубокого сна имеет электрофизиологические корреляты. Так, активное бодрствование характеризуется гамма-волнами очень высокой частоты (40 Гц и выше) и десинхронизированной бета-активностью (20–30 Гц), спокойное бодрствование – синхронизированной альфа-активностью (10 Гц). В начальной стадии медленного сна (NREM 1) отмечается тета-активность (4–7 Гц), во второй стадии медленного сна (NREM 2) –

фатические сонные веретена (синхронизированная сигма-активность частотой 12–16 Гц) и К-комплексы (высокоамплитудные дельта-волны). Для стадии 3 и 4 медленного сна (NREM 3 и 4) характерна медленная дельта-активность (0,3–2 Гц). Фаза быстрого сна (REM-сон) характеризуется десинхронизированным тета- и бета-ритмом, что отражает частичную активацию стволовых структур, которые полностью активированы в период бодрствования и не активны в фазу медленного сна. Фазы медленного и быстрого сна сменяют друг друга на протяжении ночи с продолжительностью цикла около 90 мин [28]. Цикличность, глубина и продолжительность сна регулируется как циркадными ритмами, так и механизмом гомеостаза. Механизм гомеостаза обеспечивает поведение, связанное со сном, а циркадные ритмы регулируют продолжительность и время сна.

Нарушения сна являются факторами риска развития алкогольной зависимости, а при наличии алкогольной зависимости диссомния – один из ведущих факторов риска развития рецидива

Физиологическая функция сна на сегодняшний день не до конца изучена. Предполагается, что сон необходим для сохранения энергетического баланса в клетках мозга, участия в процессах обучения и запоминания, когнитивной деятельности, а именно созданию новых синаптических связей между нейронами [18]. Недостаточный сон и инсомния (трудности засыпания, отсутствие удовлетворенности сном) приводят к снижению иммунитета, развитию сердечно-сосудистой патологии, когнитивной дисфункции, эмоциональным нарушениям, головной боли [7]. Нарушения сна являются факторами риска развития алкогольной зависимости, а при наличии алкогольной зависимости диссомния – один из ведущих факторов риска развития рецидива [16].

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ПРИЕМА АЛКОГОЛЯ НА СОН

Продолжительность ночного сна в среднем составляет 8 ч. Концентрация алкоголя, принятого перед сном, не может быть одинаковой в течение всего периода времени: в начале сна концентрация может возрасти, а затем она постепенно начинает падать. Накопление метаболитов этанола (например, альдегида) также влияет на физиологию сна. Алкоголь, принятый непосредственно перед сном, действует как транквилизатор: характерна меньшая продолжительность периода засыпания и усиление медленно-волновой активности в первой половине ночного сна [30]. Фаза быстрого REM сна подавлена и укорочена [6]. Во второй половине ночного сна сон прерывается, представленность REM-сна увеличивается.

Физиологическая функция сна на сегодняшний день не до конца изучена. Предполагается, что сон необходим для сохранения энергетического баланса в клетках мозга, участия в процессах обучения и запоминания, когнитивной деятельности, а именно созданию новых синаптических связей между нейронами

Такой паттерн в виде глубокого сна в первой половине и нарастающего ухудшения сна во второй половине ночи приводит к потреблению и последующему злоупотреблению алкоголем с целью улучшить ночной сон. В дальнейшем плохое качество ночного сна приводит к развитию дневной сонливости, в связи с чем пациент начинает принимать кофеин-содержащие напитки, что еще больше замедляет засыпание и нарушает структуру сна: вечером пациент вновь принимает алкоголь для того, чтобы уснуть. Было показано, что около 10–15% популяции периодически принимают алкоголь в качестве снотворного средства [2].

В меньшей степени изучено влияние на сон повторного приема алкоголя в течение нескольких ночей при отсутствии алкогольной зависимости. В одном из исследований показан паттерн в виде нарастающего увеличения медленно-волновой активности и укорочения REM-сна [34]. В последующем медленно-волновая активность восстанавливается на 9-е сутки, а продолжительность REM-сна – еще на более поздних сроках [11].

НАРУШЕНИЯ СНА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

Алкогольная болезнь согласно классификации DSM-5 включает в себя злоупотребление алкоголем и алкогольную зависимость [1]. Злоупотребление алкоголем (пагубное потребление алкоголя) – регулярное употребление алкоголя в дозах, повышающих риск вреда здоровью. Алкогольная зависимость (алкоголизм) – психическое расстройство, характеризующееся патологическим пристрастием к употреблению алкоголя (тягой, крейвингом) и чувством психического и/или физического дискомфорта, возникающим при воздержании от его приема. Зло-

употребление алкоголем и алкогольная зависимость представляют континуум, и грань между этими состояниями весьма тонкая. В Российской Федерации для диагностики алкогольной зависимости используются критерии МКБ-10 (табл. 1) [33].

Нарушения сна и алкогольная болезнь – высококоморбидные заболевания. В крупных исследованиях было показано, что инсомния встречается у 36–91% пациентов в период злоупотребления алкоголем и в течение нескольких недель после его отмены, а полисомнографические изменения могут сохраняться до 2 лет [4]. У многих пациентов с алкогольной зависимостью нарушается режим сна, что связано как со временем потребления алкоголя, так и более поверхностным сном и частыми пробуждениями [8]. Клинические проявления нарушений сна у пациентов с алкогольной болезнью могут быть весьма полиморфны, включать не только трудности засыпания, поверхностный сон с частыми пробуждениями и дневную сонливость, но и апноэ во сне и периодические движения конечностями во сне [7]. Для оценки ночного сна у пациентов с алкогольной зависимостью используется индекс эффективности ночного сна – процент времени, приходящегося непосредственно на сон и на его фазы. В норме индекс эффективности ночного сна составляет 87–88% для мужчин и 90% – для женщин. На фазу 1 приходится 5% времени, на фазу 2 – 55% у женщин и 53% у мужчин, фаза медленно-волнового сна (3,4 фазы) занимает 6% времени у женщин и 5% времени у мужчин, стадия REM-сна занимает 19% у здоровых обоих полов (рис. 1).

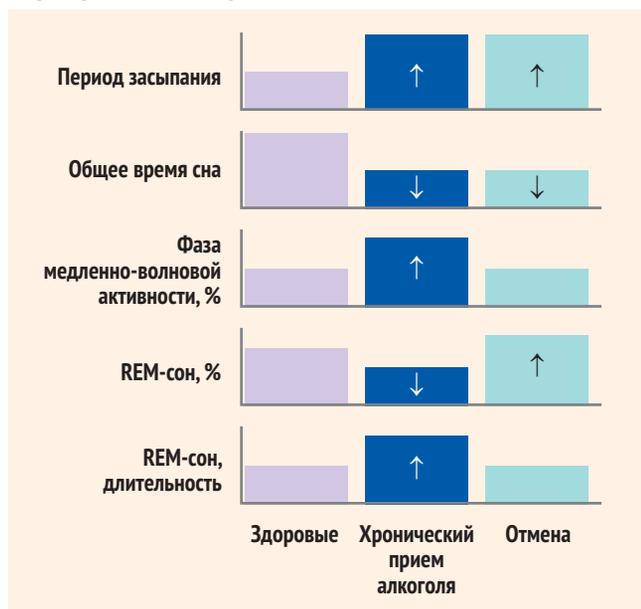
При продолжающемся приеме алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью нарушения сна имеют следующий паттерн: увеличение времени засыпания, снижение общей продолжительности сна, увеличение про-

Таблица 1. Диагностические критерии алкогольной зависимости (МКБ-10)

Наличие трех или более нижеперечисленных признаков, проявляемых одновременно на протяжении определенного отрезка времени/когда-либо в течение предшествующего года:

1. Сильное желание или чувство непреодолимой тяги к алкоголю.
2. Трудности в контроле поведения, связанного с приемом алкоголя: его начала, окончания или уровня потребления.
3. Физиологическое абстинентное состояние, возникающее, когда прием алкоголя прекращается или уменьшается, о чем свидетельствуют следующие расстройства: характерный для алкоголя синдром отмены или употребление алкоголя с целью облегчения или предупреждения симптомов отмены.
4. Признаки толерантности, проявляющиеся в необходимости повышения доз алкоголя для достижения эффектов, первоначально достигаемых при употреблении меньших доз.
5. Прогрессирующее пренебрежение альтернативными удовольствиями или интересами из-за употребления алкоголя, увеличение времени, необходимого для приобретения или приема алкоголя и для восстановления от его эффектов.
6. Продолжающееся употребление алкоголя вопреки явным признакам очевидных вредных последствий, таких как вред для печени в результате употребления алкоголя в чрезмерных количествах

Рисунок 1. Паттерны изменения архитектуры сна при хроническом приеме алкоголя и его отмене



должительности фазы медленного NREM-сна, подавление быстрого REM-сна [22]. У пациентов с алкогольной зависимостью в период абстиненции (воздержания от приема алкоголя) стадия засыпания укорачивается до 3–4% времени, происходит значимое удлинение фазы REM-сна и укорочение фазы медленного сна (рис. 1) [7]. Феномен удлинения фазы REM-сна и представленность его в первой половине ночного сна – ключевой электрофизиологический маркер отмены алкоголя. Предполагается, что удлинение периода быстрого сна в течение первых 20–30 дней после отмены алкоголя обусловлено ребаунд-эффектом [17]. При выраженном абстинентном синдроме REM-сон настолько выражен, что возможно его вторжение в период бодрствования, клинически проявляющееся делирием с галлюцинациями [35]. При длительном воздержании/безопасном потреблении алкоголя паттерн полисомнографии у пациентов с алкогольной зависимостью не отличается от показателей здоровых.

Таким образом, взаимоотношения нарушений сна и приема алкоголя являются комплексными (рис. 2) – повторное злоупотребление алкоголем нарушает циркадные ритмы, и алкоголь зачастую начинает использоваться в качестве снотворного. При хроническом злоупотреблении алкоголем и алкогольной зависимости увеличивается продолжительность медленного сна и укорачивается REM-сон. При отмене алкоголя возникает ребаунд-эффект: продолжительность медленно-волнового сна уменьшается, а REM-сна – увеличивается, что является одной из причин рецидива.

Важно отметить, что при алкогольной зависимости происходит «смещение» механизма регуляции гомеостаза сна относительно механизма циркадных ритмов, что еще в большей степени усугубляет диссомнические расстройства [25].

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВО ВРЕМЯ СНА И ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ

Сон обеспечивается взаимодействием нескольких нейротрансмиттерных систем. Смена фазы медленного сна фазой быстрого сна определяется активацией групп нейронов ствола мозга. Так, включение фазы быстрого сна (REM-on) происходит при активации холинергических нейронов заднелатеральной области покрышки (ножкомостовое ядро), а ее выключение (REM-off) – при активации серотонинергических нейронов ядра шва и норадренергических нейронов голубоватого пятна. Эти системы взаимодействуют по принципу обратной связи, вовремя обеспечивая смену одной фазы сна другой [19]. Однократный прием высокой дозы алкоголя у здоровых лиц потенцирует процесс выключения фазы быстрого сна через ГАМКергические нейроны. Так, стимуляция выделения ГАМК алкоголем в преоптико-гипоталамической области активирует ГАМК_A-рецепторы ножкомостового ядра, что по механизму обратной связи включает фазу медленно-волновой активности [29]. С другой стороны, активация ГАМК_B-рецепторов холинергических нейронов ингибирует нейрональную активность, что в свою очередь подавляет как процесс бодрствования, так и фазу быстрого сна [10]. Наконец, алкоголь ингибирует NMDA- и каинатные рецепторы холинергических нейронов покрышки мозга, что усугубляет подавление бодрствования и REM-сна [9].

Хроническое потребление алкоголя вызывает нарушение функций нейрональных кругов, влияя на процессы нейроадаптации и вызывая такие феномены, как сенситизация и толерантность. Алкоголь изменяет метаболизм многих нейротрансмиттеров и нейромодуляторов – дофамина, серотонина, ацетилхолина, ГАМК, глутамата, аденозина, опиоидов, орексинов, кортикотро-

Рисунок 2. Комплексные взаимоотношения нарушений сна и алкоголизма



пин-релизинг-фактора, нейропептидов. Нейроадаптация или нейропластичность в контексте хронического приема алкоголя подразумевает компенсаторное изменение нейромедиаторных систем, направленное на поддержание функционирования, близкое к нормальному. Так, при хроническом потреблении алкоголя происходит снижение чувствительности ГАМК_A-рецепторов, ингибирование глутаматных NMDA-, каинатных и AMPA-рецепторов [24]. Ингибирование холинергических нейронов ножкомостового ядра посредством снижения активности NMDA-рецепторов подавляет бодрствование и фазу быстрого сна и активирует фазу медленного сна, а низкая чувствительность ГАМК-рецепторов не обеспечивает компенсаторное включение фазы быстрого сна [15].

Доксиламин сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, при этом не изменяет фазы сна, что чрезвычайно важно для пациентов, злоупотреблявших алкоголем

Еще один механизм, через который могут реализовываться диссомнические расстройства при алкоголизме и наоборот, – система аденозина. С одной стороны, аденозин обеспечивает гомеостатические механизмы сна, с другой – является ключевым медиатором нейронального ответа на этанол. Изменение уровня аденозина имеет важное значение в симптомообразовании синдрома отмены алкоголя, в частности тревоги, тремора, судорожных приступов отмены [31]. Повышение уровня аденозина вызывает сонливость, наступление фазы медленно-волновой активности и подавление REM-сна, а также алкоголь-индуцированной атаксии [24]. Однократный прием большой дозы алкоголя ингибирует обратный захват аденозина и увеличивает его уровень. Хронический прием алкоголя стойко инактивирует транспортер ENT1, обеспечивающий обратный захват аденозина, что может также быть объяснением паттернов нарушений сна при алкоголизме [23, 26].

Доказано, что нарушения сна являются фактором риска развития рецидива злоупотребления алкоголем [16]. Исследования показали, что в основе рецидива лежит активация глутаматергических нейронов префронтальной коры, которые в свою очередь активируют дофаминергические проекции вентральной области покрышки в прилежащее ядро, обеспечивающие положительное эмоциональное подкрепление [14]. Вентральная область покрышки и ножкомостовое ядро имеют тесную анатомическую связь и, возможно, участвуют в формировании тяги к приему алкоголя [15]. Интересным представляется участие орексиновой/гипокретиновой системы, а также норадреналина и кортикотропин-релизинг-фактора, медиаторов миндалевидного тела – структуры, обеспечивающей отрицательное эмоциональное подкрепление, во включении фазы бодрствования при алкогольной зависимости [17].

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ СНА – ПРОФИЛАКТИКА АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

При наличии нарушений сна у пациентов, злоупотребляющих алкоголем или страдающих алкогольной зависимостью, необходим тщательный сбор анамнеза, выявление сопутствующих соматических и психических заболеваний (прежде всего тревоги и депрессии), наличия препаратов, влияющих на сон, выполнение требований гигиены сна. Для оценки качества сна используются опросники качества ночного сна и дневник. Полисомнография показана при подозрении на другие расстройства сна, не связанные с приемом алкоголя (апноэ во сне, периодические движения конечностей во сне) [4].

Учитывая столь тесную взаимосвязь нарушений сна и алкоголизма при лечении диссомнии, необходимо проводить скрининговую диагностику злоупотребления алкоголем, а при лечении пациентов с алкогольной зависимостью уделять особое внимание лечению инсомнии как профилактике рецидива. Всемирной организацией здравоохранения для скрининговой диагностики и предварительной оценки алкогольной болезни рекомендован тест АУДИТ (AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test) (табл. 2) [3].

При пагубном потреблении алкоголя (суммарный балл по шкале АУДИТ меньше 8) пациенту проводится краткосрочное вмешательство (brief intervention) [20]. Метод занимает не более 10 мин, но позволяет значительно сократить опасный уровень приема алкоголя. Принципы краткосрочного вмешательства представлены в таблице 3.

При суммарном балле по шкале АУДИТ более 15 и/или симптомах алкогольной зависимости возможно назначение специфической противоалкогольной терапии, подавляющей тягу к алкоголю и в то же время позволяющей постепенно снижать дозу потребляемого алкоголя, не провоцируя диссомнические нарушения периода отмены (налмефен 20 мг/сут) [12].

Хроническое потребление алкоголя вызывает нарушение функций нейрональных кругов, влияя на процессы нейроадаптации и вызывая такие феномены, как сенситизация и толерантность

Контролируемые исследования подтвердили гипотезу, что лечение инсомнии снижает риск развития и рецидива алкоголизма [5]. Обсуждалось использование препаратов, содержащих мелатонин, для профилактики нарушений сна и алкогольной зависимости, но контролируемых исследований проведено не было [27]. Использование бензодиазепинов в качестве снотворных средств у пациентов с алкогольной зависимостью нежелательно прежде всего в силу проаддиктивных свойств самих бензодиазепинов, а также их влияния на архитектуру сна. При стойких нарушениях сна, сохраняющихся после снижения дозы алкоголя до безопасной/отмены алкоголя, возможно назначение антидепрессантов с

Таблица 2. Шкала АУДИТ

	Вопрос	Количество баллов				
		0	1	2	3	4
1	Как часто вы выпиваете алкогольные напитки?	Никогда	Ежемесячно или реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 или более раза в неделю
2	Сколько доз алкоголя вы выпиваете в обычный день, когда потребляете алкогольные напитки?	1–2	3–4	5–6	7–9	>10
3	Как часто вы выпивали 6 доз алкоголя или больше (для женщин) или 8 доз алкоголя или больше (для мужчин) однократно за последний год?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
4	Как часто в течение последнего года вы обнаруживали, что не могли остановиться, когда начинали пить?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
5	Как часто в течение последнего года в связи с потреблением алкоголя вы не могли выполнить повседневные дела?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
6	Как часто в течение последнего года вам нужно было выпить утром, чтобы прийти в себя после неумеренного потребления алкоголя?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
7	Как часто в течение последнего года у вас возникало чувство вины или угрызения совести после потребления алкоголя?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
8	Как часто в течение последнего года вы не могли вспомнить, что случилось накануне вечером, потому что вы выпивали?	Никогда	Реже 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
9	Получили ли вы или кто-то еще травмы в результате потребления вами алкоголя?	Нет		Да, но не за прошедший год		Да, за прошедший год
10	Был ли родственник, друг, врач или другой медработник обеспокоен тем, что вы потребляете алкоголь, и предложил уменьшить его количество?	Нет		Да, но не за прошедший год		Да, за прошедший год
Общий балл						

Интерпретация шкалы АУДИТ:

Сумма баллов	Уровень риска	Вид помощи
0–7	Беспроблемное употребление	Информирование по проблемам и рискам, связанным с употреблением алкоголя
8–15	Зона риска	Совет по ограничению приема алкоголя
16–19	Зона употребления алкоголя с вредными последствиями	Совет по ограничению приема алкоголя + краткая психологическая помощь + решение вопроса о фармакотерапии + поддерживающий мониторинг
20–40	Зона алкогольной зависимости	Совет по ограничению приема алкоголя + краткая психологическая помощь + решение вопроса о фармакотерапии + поддерживающий мониторинг + при необходимости (сложные клинические случаи) направление к специалисту для постановки диагноза и лечения

седативным действием [4]. Для кратковременного лечения нарушений сна и профилактики алкогольной зависимости могут использоваться блокаторы гистаминовых рецепторов. Доксиламин – блокатор гистаминовых H1-рецепторов из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, седативное и м-холиноблокирующее действие. Доксиламин сокращает время засыпания,

повышает длительность и качество сна, при этом не изменяет фазы сна, что чрезвычайно важно для пациентов, злоупотреблявших алкоголем. Рекомендуемая доза составляет 25 мг в день за 15 мин до сна. При исследовании эффективности доксиламина у 50 пациентов с инсомнией, проведенном Я.И. Левиным с соавт., получена положительная динамика субъективных харак-

Таблица 3. Принципы краткосрочного вмешательства

Шаг 1 – однозначный совет. Прямой, непосредственный посыл, свидетельствующий о том, что врач обеспокоен употреблением пациентом алкоголя, порой имеет сильное воздействие, мотивирующее пациента изменить модель потребления алкоголя (Забота: «Я весьма обеспокоен тем, что Вы употребляете алкоголь!») Индивидуальная обратная связь: «Я весьма обеспокоен влиянием алкоголя на состояние Вашего здоровья (например, проблемы со сном, проблемы в семье, головные боли, недавняя травма, несчастный случай)». Совет изменить привычки, связанные с приемом алкоголя: «Я хотел бы, чтобы Вы уменьшили количество потребляемого алкоголя»).

Шаг 2 – оценка уровня мотивации для перемен. Многие пациенты не готовы к изменению потребления алкоголя и к обозначению предела потребления. План лечения, который необходимо разработать в этой ситуации, будет совершенно иным (Оценка готовности к переменам: «Заинтересованы ли Вы в снижении количества потребляемого алкоголя после того, что Вы только что услышали?», «Были ли бы Вы склонны изменить свою модель потребления алкоголя в течение ближайших 30 дней?»).

Шаг 3 – обозначение цели (предел потребления алкоголя). На основании социальных норм пациента и его склонности к перемене привычек, связанных с потреблением алкоголя, необходимо установить разумную цель потребления алкоголя. Постановка слишком сложных задач может привести к результатам, обратным ожидаемым (Договоренность о конкретной цели: «Давайте назначим точную дату, когда Вы уменьшите количество потребляемого алкоголя наполовину!», «Как Вы думаете, насколько Вы в состоянии уменьшить потребление алкоголя?») Письменное обязательство или контракт: «Я хотел бы, чтобы Вы подписали эту договоренность, согласно которой в течение следующих 30 дней Вы уменьшите потребление алкоголя до...» Информационные материалы для пациентов: «Я хотел бы, чтобы Вы прочли это руководство и вели дневник. Принесите, пожалуйста, его на нашу следующую встречу через две недели».

Шаг 4 – динамическое наблюдение. Предложите долгосрочную поддержку и поощряйте положительные изменения в поведении пациента

теристик сна (14,4 балла до лечения vs 19,7 балла после лечения), результатов анкеты скрининга «апноэ во сне» (3,0 балла до лечения vs 2,9 балла после лечения). Субъективные ощущения положительного эффекта подтверждаются исследованиями структуры сна: увеличение длительности сна (305,3 мин до лечения vs 341,6 мин после лечения), снижение длительности засыпания (49,3 мин до лечения vs 21,1 мин после лечения), увеличение фазы быстрого сна (43,1 мин до лечения vs 56,7 мин после лечения). Доксиламин можно использовать как при острой, так и при хронической инсомнии; его применение способствует сохранению естественной структуры сна, при этом отсутствует привыкание и зависимость (не развивается синдром отмены); применение препарата не сопровождается ухудшением когнитивных функций, что особенно актуально для пациентов с алкогольной болезнью. Одним из препаратов доксиламина, доступных в России в настоящее время, является Валокордин-Доксиламин (Krewel Meuselbach GmbH, Германия). Препарат выпускается в жидкой форме, что позволяет обеспечивать более гибкую дозировку. Валокордин-Доксиламин применяют у взрослых в рекомендуемой дозе 25 мг (22 капли) короткими курсами (от однократного, «по потребности», приема до двух недель с постепенным уменьшением). Прием препарата противопоказан при наличии закрытоугольной глаукомы или доброкачественной гиперплазии предстательной железы из-за наличия холинолитического эффекта.



ЛИТЕРАТУРА

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- Arnedt JT, Conroy DA, Brower KJ. Treatment options for sleep disturbances during alcohol recovery. *J Addict Dis*, 2007, 26: 41-54.
- Bohn MJ, Babor TF, Kranzler HR. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): validation of a screening instrument for use in medical settings. *J Stud Alcohol*, 1995, 56(4): 423-32.
- Brower KJ. Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res Health*, 2001, 25: 110-125.
- Brower KJ, Perron BE. Prevalence and correlates of withdrawal-related insomnia among adults with alcohol dependence: results from a national survey. *Am J Addict*, 2010, 19: 238-44.
- Chan JK, Trinder J, Andrewes HE et al. The acute effects of alcohol on sleep architecture in late adolescence. *Alcohol Clin Exp Res*, 2013, 37: 1720-8.
- Colrain IM, Nicholas CL, Baker FC. Alcohol and the sleeping brain. *Handb Clin Neurol*, 2014, 125: 415-31.
- Currie SR, Clark S, Rimac S, Malhotra S. Comprehensive assessment of insomnia in recovering alcoholics using daily sleep diaries and ambulatory monitoring. *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, 27: 1262-9.
- Datta S, Patterson EH, Spoley EE. Excitation of the pedunculopontine tegmental NMDA receptors induces wakefulness and cortical activation in the rat. *J Neurosci Res*, 2001, 66: 109-116.
- Datta S. Activation of pedunculopontine tegmental PKA prevents GABAB receptor activation-mediated rapid eye movement sleep suppression in the freely moving rat. *J Neurophysiol*, 2007, 97: 3841-3850.
- Feige B, Scaal S, Hornyak M, et al. Sleep electroencephalographic spectral power after withdrawal from alcohol in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31: 19-27.
- Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(11): 1432-42.
- Hartwell EE, Bujarski S, Glasner-Edwards S, Ray LA. The association of alcohol severity and sleep quality in problem drinkers. *Alcohol Alcohol*, 2015, 50: 536-41.
- Kalivas PW, Volkow N, Seamans J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. *Neuron*, 2005, 45: 647-650.
- Knapp CM, Ciraulo DA, Datta S. Mechanisms underlying sleep-wake disturbances in alcoholism: focus on the cholinergic pedunculopontine tegmentum. *Behav Brain Res*, 2014, 274: 291-301.
- Kolla BP, Schneekloth T, Mansukhani MP et al. The association between sleep disturbances and alcohol relapse: a 12-month observational cohort study. *Am J Addict*, 2015, 24: 362-7.
- Koob GF. A role for brain stress systems in addiction. *Neuron*, 2008, 59: 11-34.
- Langheim FJ, Murphy M, Riedner BA, Tononi G. Functional connectivity in slow-wave sleep: identification of synchronous cortical activity during wakefulness and sleep using time series analysis of electroencephalographic data. *J Sleep Res*, 2011, 20: 496-505.
- McCarley RW, Hobson JA. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science*, 1975, 189(4196): 58-60.
- McDevitt-Murphy ME, Murphy JG, Williams JL et al. Randomized controlled trial of two brief alcohol interventions for OEF/OIF veterans. *J Consult Clin Psychol*, 2014, 82(4): 562-8.
- Park S-Y, Oh M, Lee B-S et al. The effects of alcohol on quality of sleep. *Korean J Fam Med*, 2015, 36: 294-299.
- Prinz PN, Roehrs TA, Vitaliano PP, Linnoila M, Weitzman ED. Effect of alcohol on sleep and night-time plasma growth hormone and cortisol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, 51: 759-764.
- Rhodes JS, Best K, Belknap JK, Finn DA, Crabbe JC. Evaluation of a simple model of ethanol drinking to intoxication in C57BL/6J mice. *Physiol Behav*, 2005, 84: 53-65.
- Roehrs T1, Roth T. Sleep, sleepiness, sleep disorders and alcohol use and abuse. *Sleep Med Rev*, 2001, 5: 287-297.
- Rosenwasser A. Chronobiology of ethanol: animal models. *Alcohol*, 2015, 49: 311-9.
- Ruby CL, Adams CA, Knight EJ et al. An essential role for adenosine signaling in alcohol abuse. *Curr Drug Abuse Rev*, 2010, 3: 163-74.
- Schmitz M, Sepandi A, Pichler P, Rudas S. Disrupted melatonin-secretion during alcohol withdrawal. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 1996, 20: 983-995.
- Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3: 121-31.
- Steriade M. Cholinergic blockage of network- and intrinsically generated slow oscillations promotes waking and REM sleep activity patterns in thalamic and cortical neurons. *Prog Brain Res*, 1993, 98: 345-55.
- Stone BM. Sleep and low doses of alcohol. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1980, 48: 706-9.
- Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol*, 2015, 49: 299-310.
- Vengeliene V, Noori HR, Spanagel R. Activation of melatonin receptors reduces relapse-like alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(13): 2897-906.
- WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorder: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. F10-F19.
- Yules RB, Lippman ME, Freedman DX. Alcohol administration prior to sleep. The effect on EEG sleep stages. *Arch Gen Psychiatry*, 1967, 16: 94-7.
- Zarcone V. Alcoholism and sleep. *Adv Biosci*, 1978, 21: 29-38.