

Инсомния – фактор,отягчающий течение сердечно-сосудистых заболеваний: современное понимание проблемы и пути решения

Р.Г. Есин^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

О.Р. Есин¹, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, oleg_mdi@mail.ru

Д.Э. Эркинова¹, <https://orcid.org/0009-0000-6527-596X>, erkinova-dilya@mail.ru

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет Минобразования России; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1

² Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

Резюме

Инсомния является распространенной и серьезной проблемой здравоохранения, ассоциированной со значительным и растущим бременем для здоровья. Около 10% взрослого населения страдает от хронической инсомнии, а 20% страдает от нее периодически. Инсомния ассоциирована с повышенным риском психических (депрессия, когнитивные нарушения), соматических (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, аритмии, нарушение метаболизма) и профессиональных проблем. В обзоре рассматриваются современные данные о влиянии инсомнии на течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, показано негативное влияние инсомнии на ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию и нарушения ритма сердца. Высокая распространенность (40–80%) апноэ сна наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т. ч. с ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией, что приводит к неблагоприятным кардиологическим исходам. Негативным фактом является неуклонный (эпидемический) рост сердечно-сосудистых заболеваний среди молодых людей в возрасте от 18 до 50 лет, обусловленный изменением образа жизни и повышением уровня стрессорных факторов. У лиц с инсомнией значительно повышен риск инфаркта миокарда, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертности от всех причин по сравнению со здоровыми людьми. Оптимальным препаратом для лечения инсомнии может быть доксиламин, особенно его наиболее легко титруемая форма – раствор в каплях. Препарат имеет высокий уровень безопасности и высокоэффективен при лечении инсомнии. Сопутствующим позитивным эффектом препарата может быть снижение интенсивности вестибулярных симптомов.

Ключевые слова: инсомния, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, аритмия, доксиламин

Благодарности. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (Приоритет-2030).

Для цитирования: Есин РГ, Есин ОР, Эркинова ДЭ. Инсомния – фактор, отягчающий течение сердечно-сосудистых заболеваний: современное понимание проблемы и пути решения. *Медицинский совет.* 2024;18(13):85–91. <https://doi.org/10.21518/ms2024-292>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insomnia is an factor aggravating the course of cardiovascular diseases: modern understanding of the problem and ways of solution

Radiy G. Esin^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-6762-8845>, radyesin@mail.ru

Oleg R. Esin¹, <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>, oleg_mdi@mail.ru

Dilnoza E. Erkinova¹, <https://orcid.org/0009-0000-6527-596X>, erkinova-dilya@mail.ru

¹ Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

² Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Insomnia is a common and serious health problem associated with a significant and growing health burden. About 10% of the adult population suffers from chronic insomnia, and 20% suffer from it periodically. Insomnia is associated with an increased risk of mental (depression, cognitive impairment), somatic (arterial hypertension, coronary heart disease, arrhythmias, metabolic disorders) and occupational problems. The review examines current data on the effect of insomnia on the course of diseases

of the cardiovascular system, showing the negative impact of insomnia on coronary heart disease, arterial hypertension and cardiac arrhythmias. A high prevalence (40–80%) of sleep apnea is observed in patients with cardiovascular disease, including coronary artery disease, atrial fibrillation, heart failure and hypertension, leading to adverse cardiac outcomes. A negative fact is the steady (epidemic) increase in cardiovascular diseases among young people aged 18 to 50 years, due to lifestyle changes and an increase in the level of stress factors. Individuals with insomnia have a significantly increased risk of myocardial infarction, cardiovascular mortality, cardiovascular disease morbidity, and all-cause mortality compared with healthy individuals. The optimal drug for the treatment of insomnia may be doxylamine, especially its most easily titrated form – a solution in drops. The drug has a high level of safety and is highly effective in the treatment of insomnia. A concomitant positive effect of the drug may be a decrease in the intensity of vestibular symptoms.

Keywords: insomnia, coronary heart disease, arterial hypertension, arrhythmia, doxylamine

Acknowledgment. This work was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

For citation: Esin RG, Esin OR, Erkinova DE. Insomnia is an factor aggravating the course of cardiovascular diseases: modern understanding of the problem and ways of solution. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(13):85–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-292>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Наблюдая за реальной клинической практикой врачей терапевтического профиля, можно сделать огорчительный вывод о том, что подавляющее большинство практикующих врачей, собирая анамнез, забывают уточнить то, как у пациента проходит 1/3 жизни (сон), значимо влияющая на другие 2/3 жизни (бодрствование). Современная сомнология развивается стремительно, познавая механизмы сна и нарушений сна, их влияние на состояние бодрствования и обратное. Эти успехи, однако, сосуществуют с крайне недостаточным пониманием врачами влияния инсомнии на функцию многих органов и систем, патология которых клиницистами диагностируется в состоянии бодрствования, что приводит к ускользанию от внимания врача весьма важного патогенетического фактора, скрывающегося в ночи.

Целью настоящего исследования был анализ современной литературы о влиянии инсомнии на течение и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и современные подходы к ее коррекции. Поиск осуществлялся по базам данных РИНЦ, «Российская медицина», Embase, Medline, Scopus, Web of Science, Google Scholar, по ключевым словам «инсомния», «сон», «ишемическая болезнь сердца», «артериальная гипертензия», «аритмия», «кардиоваскулярные болезни», «доксиламин», глубина поиска составила 40 лет.

Сон составляет одну треть нашей жизни и играет решающую роль в поддержании здоровья человека. Однако многие люди испытывают нарушения сна на протяжении всей жизни. Согласно диагностическим критериям Международной классификации расстройств сна 3 (ICSD-3), нарушения сна подразделяются на семь основных категорий: инсомния, нарушения дыхания во сне, центральные гиперсомнические расстройства, нарушение циркадных ритмов сна и бодрствования, парасомнии, двигательные расстройства во сне [1]. Приблизительно 10–30% населения в целом страдают от инсомнии [2]. Около одного миллиарда взрослых (в возрасте 30–69 лет) страдают синдромом апноэ сна (САС), причем половина из них страдает

ОАС от умеренной до тяжелой степени [3], у трети пациентов с ОАС также наблюдается инсомния [4].

Инсомния характеризуется трудностью начала, продолжительности, поддержания или качества сна, несмотря на достаточную возможность для сна, что приводит к различным нарушениям в состоянии бодрствования [5]. Инсомния является наиболее распространенным расстройством сна в Соединенных Штатах Америки, от которого страдает около одной трети населения в целом. Согласно третьему изданию Международной классификации нарушений сна (ICSD-3), инсомния характеризуется трудностями засыпания, поддержания сна или плохим качеством сна. Эти симптомы возникают несмотря на наличие достаточных возможностей и обстоятельств для сна, что приводит к нарушению дневной активности. Хроническая инсомния может отрицательно влиять на здоровье, качество жизни, успеваемость, повышать риск дорожно-транспортных происшествий, снижать продуктивность на работе, повышать раздражительность и дневную сонливость. Инсомния также считается фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической боли, депрессии, тревоги, диабета, ожирения и астмы [6, 7]. Инсомния, характеризующаяся трудностью инициации и поддержания сна и часто сопровождающаяся дневной дисфункцией, является наиболее распространенным расстройством сна и вторым по распространенности психическим расстройством во всем мире [6]. Инсомнией страдают до 30% в общемировой популяции и, что тревожно, почти каждый второй (44%) пациент с ССЗ [8–10].

Инсомния рассматривается как состояние повышенной активности, вызванное физиологической активацией центральной нервной системы. Клинические признаки инсомнии включают проблемы с засыпанием, трудности с поддержанием сна, плохое качество и продолжительность сна, переменный сон (частые ночи лучшего сна и плохой сон), ранние утренние пробуждения, нарушение дневной активности (утомляемость, трудности с концентрацией внимания, расстройства настроения, дневная сонливость), снижение энергии и мотивации, повышенный

риск несчастных случаев и ошибок, поведенческие отклонения и постоянное беспокойство по поводу сна, вызывающее ухудшение симптомов [11]. Кратковременная инсомния часто вызывается известным стрессором и длится менее 3 мес.

Хроническая инсомния возникает не менее трех ночей в неделю в течение 3 мес. и более и характеризуется нарушением сна и бодрствования днем. Термин «другие инсомнии» используется, когда возникают трудности с засыпанием и поддержанием сна, но они не соответствуют критериям кратковременной или хронической инсомнии [6]. Инсомния обусловлена различными медицинскими, психиатрическими и другими проблемами, а также злоупотреблением психоактивными веществами [12].

Достаточно давно был установлен факт того, что инсомния приводит к долгосрочным негативным последствиям, таким как ухудшение качества жизни, психический стресс, напряжение, тревога, депрессия, когнитивная дисфункция, самолечение, суицидальные мысли и действия, повышенная смертность от сердечно-сосудистых причин [13, 14]. Среди лиц, страдающих инсомнией, высока распространенность гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваний [15, 16].

ИНСОМНИЯ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Современные данные показывают высокую распространенность нарушений сна среди пациентов с ССЗ [17]. В коллективной статье авторов разных стран подчеркнута эта глобальная проблема, которая обязывает кардиологов диагностировать нарушения сна у пациентов [18]. По их мнению, кардиологи обязаны распознавать нарушения сна у пациентов в клинической практике. Высокая распространенность (40–80%) САС наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. с ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий (ФП), сердечной недостаточностью (СН) и артериальной гипертензией, что приводит к неблагоприятным кардиологическим исходам [19]. Негативным фактом является неуклонный (эпидемический) рост ССЗ среди молодых людей в возрасте от 18 до 50 лет, обусловленный изменением образа жизни и повышением уровня стрессорных факторов [20].

Установлена ассоциация инсомнии с артериальной гипертензией [21], ИБС [22], СН [23], метаболическими нарушениями (сахарный диабет (СД)), другими ССЗ и смертностью от всех причин [24, 25].

Анализ, проведенный E. Ali et al., подтвердил, что у лиц с инсомнией значительно повышен риск инфаркта миокарда (48%), смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (53%), заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями (14%) и смертности от всех причин (31%) по сравнению со здоровыми людьми [26]. Более того, сочетание инсомнии и сонных апноэ ассоциировано с более высоким риском ССЗ после поправки на иные факторы. Плохой сон увеличивает риск и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (отношение рисков (ОР) – 1,67, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,27–2,19) [24, 27].

B. Yan et al. [28] также подтвердили, что низкая эффективность сна может значительно увеличивать смертность от ССЗ (ОР: 1,887, 95% ДИ: 1,224–2,909, $p < 0,05$).

В 2014 г. F. Sofi et al. опубликовали данные об увеличении риска сердечно-сосудистой заболеваемости/сердечно-сосудистой смертности на 45% у пациентов с инсомнией по сравнению со здоровыми субъектами [29]. Согласно результатам исследования, опубликованным в Европейском журнале профилактической кардиологии, инсомния считается подтвержденным фактором риска инфаркта миокарда (ИМ), при том что положительная связь наблюдалась между цереброваскулярными событиями и трудностями с засыпанием, с поддержанием сна и невосстанавливающим сном [30]. С этими данными согласуются результаты других метаанализов о повышении риска кумулятивной заболеваемости ССЗ у пациентов с инсомнией на 13% [31], по другим данным – на 31% [26]. Аналогичный вывод сделан Y. Kanno et al., которые оценили прогностическую значимость инсомнии среди пациентов с СН и показали, что частота серьезных сердечных событий была значительно выше среди пациентов с СН и инсомнией. Одной из причин этой ассоциации может быть повышение уровня ренина и альдостерона в этой когорте из-за активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что объясняет связь между инсомнией и серьезными сердечными событиями. Было показано, что у пациентов с СН и инсомнией активируется РААС и снижается толерантность к физической нагрузке [32].

Хорошо известно, что нарушение синхронизации между нормальным циркадным ритмом организма и его функциями в результате сменной работы, при которой человек подвергается воздействию света в неурочные часы, а также снижение или изменение режима сна, наблюдаемое при таких расстройствах сна, как инсомния и обструктивное апноэ во сне, ассоциированы с повышением риска ССЗ [33]. Подтип инсомнии (трудность инициации сна или утреннее пробуждение) может влиять на частоту возникновения САС [34]. K. Chung обнаружил, что нарушение поддержания сна и ранние утренние пробуждения являются наиболее распространенным подтипом инсомнии, связанным с САС [35].

Одна из гипотез рассматривает несколько механизмов ассоциации инсомнии и ССЗ, включая нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной оси (ГН), аномальную модуляцию автономной нервной системы, повышенную активность симпатической нервной системы (СНС), активацию системного воспаления/повышенный атерогенез [36–40].

Было показано, что хирургические пособия, которые увеличивают пространство дыхательных путей посредством операций по укреплению неба и радиочастотной абляции тканей неба, эффективно облегчают обструктивное апноэ во сне. Снижение частоты апноэ-гипноэ и пробуждений, связанных с этими процедурами, часто приводит к улучшению структуры и непрерывности сна, тем самым смягчая симптомы инсомнии у многих пациентов с обструктивным апноэ сна. Послеоперационное уменьшение инсомнии продемонстрировано

с использованием валидизированных шкал сна и инсомнии, что указывает на то, что эти вмешательства могут значительно улучшить качество сна и дневное функционирование в дополнение к устранению нарушений дыхания во сне [41].

Сердечная аритмия (нарушение частоты сердечных сокращений или ритма) ассоциирована со значительной смертностью и заболеваемостью [42–44]. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным типом аритмии, от которого страдают от 3 до 6,1 млн американцев [45]. ФП увеличивает риск инсульта, сердечной недостаточности и других осложнений и может привести к сердечной недостаточности, легочной эмболии и инсульту [46]. Исследования показали сильную корреляцию между дефицитом сна и нарушениями сердечного ритма [42].

Многочисленными исследованиями показана сильная корреляционная связь между инсомнией и ФП. Доказано, что регулярный режим сна и более высокие показатели сна сводят к минимуму частоту возникновения ФП, что подчеркивает важность гигиены сна. Возраст и пол, вероятно, влияют на связь между инсомнией и ФП, причем большая корреляция отмечается у мужчин и лиц с заболеванием периферических артерий [42].

Метаанализ и популяционные когортные исследования также указывают на связь между нарушениями сна, САС, инсомнией и повышением риска ФП. Медицинские работники должны включать оценку сна и вмешательства в стратегии управления сердечно-сосудистыми рисками, особенно для людей, страдающих инсомнией. Устранение нарушений сна и установление здорового режима сна потенциально могут снизить риск ФП и улучшить общее состояние сердечно-сосудистой системы [42].

Установлена двунаправленная связь между ССЗ и нарушениями сна [47, 48]. Немедикаментозные методы лечения, а именно физические упражнения, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии и постоянное положительное давление в дыхательных путях, улучшают прогноз пациентов с ССЗ. Качество сна определяет долгосрочные и краткосрочные исходы у пациентов с ССЗ [48].

ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНСОМНИИ

Лечение инсомнии полимодально, оно включает немедикаментозные методы лечения (физические упражнения, когнитивно-поведенческую терапию), постоянное положительное давление в дыхательных путях при САС и медикаментозное лечение для повышения качества сна [49–51]. К сожалению, приверженность пациентов к модификации образа жизни низка либо по объективным, либо по субъективным причинам. В большинстве случаев ведущим методом коррекции инсомнии является фармакотерапия: агонисты бензодиазепиновых рецепторов, низкие дозы доксепина (трициклический антидепрессант), агонисты рецепторов мелатонина и двойные агонисты рецепторов орексина (DORA) (даридорексант, лемборексант и суворексант).

Клиницисты должны применять мультимодальный подход к лечению инсомнии, включая нефармакологические

вмешательства и фармакологическую терапию (при наличии показаний). Фармакологические агенты, одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для лечения инсомнии, включают агонисты бензодиазепиновых рецепторов (золпидем, зопиклон и залеплон), низкие дозы доксепина (трициклический антидепрессант), рамелтеон (агонист рецепторов мелатонина) и двойные агонисты рецепторов орексина (даридорексант, лемборексант и суворексант). Выбор фармакологического препарата должен основываться на сопутствующих заболеваниях пациента, целях и предпочтениях лечения, а также других клинических характеристиках [50].

Доксиламин в зарубежной практике используется для лечения тошноты и рвоты беременных, аллергического ринита и инсомнии. Он относится к классу антагонистов гистаминовых рецепторов H1 первого поколения. В США он доступен как лекарство, отпускаемое без рецепта. О высокой безопасности препарата также свидетельствует то, что доксиламина сукцинат в сочетании с пиридоксином одобрен FDA для лечения тошноты и рвоты беременных как препарат первой линии [52]. По классификации FDA доксиламин относится к классу «различные анксиолитики, седативные и снотворные средства», в которую входят анксиолитики, седативные и снотворные средства, которые уникальны по своему действию и несравнимы с любыми другими анксиолитиками, седативными и снотворными средствами, имеющимися в настоящее время на рынке. По своей структуре они не напоминают бензодиазепины или барбитураты. В Российской Федерации препарат зарегистрирован для симптоматического лечения периодически возникающих нарушений сна у пациентов старше 18 лет (затруднение засыпания и ночные пробуждения).

Являясь представителем класса антигистаминных препаратов первого поколения, доксиламин оказывает свое действие путем конкурентного противодействия связыванию свободного гистамина в сайтах связывания H1-рецептора. Он блокирует действие гистамина на матку, желудочно-кишечный тракт, крупные кровеносные сосуды и бронхиальные мышцы. Доксиламин неселективно связывается с H1-рецепторами, как центральными, так и периферическими, способствуя седативному эффекту, что также делает его эффективным гипнотиком. В отечественной практике врачей-терапевтов и врачей-неврологов доксиламин показал себя эффективным и безопасным гипнотиком, успешно восстанавливающим сон как при эпизодической, так и при хронической инсомнии [53–56].

Доксиламин оказывает снотворное, седативное и м-холиноблокирующее действие. Сокращает время засыпания, увеличивает длительность и качество сна при этом, что очень важно, не изменяет фазы сна. Доксиламин быстро и практически полностью абсорбируется сразу после перорального применения. Действие начинается в течение 30 мин, его продолжительность составляет 3–6 ч. Хорошо проникает через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер.

Антихолинергический компонент действия доксиламина угнетает функцию лабиринта, блокирует триггерную

зону хеморецепторов и уменьшает вестибулярную стимуляцию [57], что позволяет рассматривать его как легкий вертиголитик, потенциально эффективный при лечении лабиринтного головокружения. Следует помнить, что доксиламин, как и все гипнотики и седативные препараты, может усугублять синдром САС, поэтому уточнение этого факта у пациента или осведомленного информанта является важным пунктом анамнеза и основанием для консультации специалиста-сомнолога.

Поскольку риск падений является одной из важных проблем пациентов старшей возрастной группы, прием препарата должен сочетаться с достаточным временем для сна. Однако значимым аспектом может быть нарушение равновесия при ночных пробуждениях и принятии вертикального положения. В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2020 г., изучалась возможная причинно-следственная связь между падениями у пациентов в возрасте ≥ 65 лет и применением антигистаминных препаратов первого поколения. Оценка включала данные 169 врачей, которые лечили в общей сложности 313 046 пациентов в течение предыдущих шести месяцев. Менее 10% из 9 922 упавших пациентов (940 пациентов, 9,5%) принимали антигистаминные препараты первого поколения. Почти в трех четвертях случаев падений (72,5%) отсутствовала причинно-следственная связь между приемом антигистаминных препаратов первого поколения и падением [58]. Проведенное в Германии пострегистрационное исследование безопасности доксиламина в отношении риска падений не выявило причинно-следственной связи между падениями у пациентов любой возрастной группы и применением доксиламина [59].

Очень удобной для титрования формой препарата является Валокордин-Доксиламин (капли д/приема

внутри 25 мг/1 мл: фл.-капельн. 20 мл или 50 мл 1 шт.) во флаконах-капельницах. Рекомендуемая разовая доза для лечения 22 капли перед сном. В зависимости от индивидуальной чувствительности препарат можно дозировать с весьма малым шагом, что представляет исключительное удобство для подбора индивидуальной дозы каждому пациенту.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсомния является фактором, дестабилизирующим течение ССЗ (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нарушений ритма, в т.ч. фибрилляции предсердий), что приводит к эскалации терапии, направленной на дневные последствия инсомнии.

В повседневной практике врача-интерниста, врача-кардиолога следует использовать краткие опросники качества сна, которые заполняются самим пациентом и позволяют врачу вовремя диагностировать ночные события, прямо влияющие на дневные параметры здоровья.

Инсомнию следует рассматривать как отдельное состояние, даже если она возникает при сопутствующем диагнозе, таком как депрессия или тревога.

Оптимальным препаратом для лечения инсомнии может быть доксиламин, особенно его наиболее легко титруемая форма – раствор Валокордин-Доксиламин. Препарат имеет высокий уровень безопасности и высокоэффективен при лечении инсомнии. Сопутствующим позитивным эффектом препарата может быть снижение интенсивности вестибулярных симптомов.



Поступила / Received 04.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2024
Принята в печать / Accepted 08.07.2024

Список литературы / References

- Gauld C, Lopez R, Geoffroy PA, Morin CM, Guichard K, Giroux É et al. A systematic analysis of ICSD-3 diagnostic criteria and proposal for further structured iteration. *Sleep Med Rev.* 2021;58:101439. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101439>.
- Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, Skene N, Bryois J, Hammerschlag AR, de Leeuw CA et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat Genet.* 2019;51(3):394–403. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0333-3>.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(3):e56–e67. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988>.
- Rissling MB, Gray KE, Ulmer CS, Martin JL, Zaslavsky O, Gray SL et al. Sleep Disturbance, Diabetes, and Cardiovascular Disease in Postmenopausal Veteran Women. *Gerontologist.* 2016;56(Suppl. 1):S54–66. <https://doi.org/10.1093/geront/gnv668>.
- Thorpy MJ. Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics.* 2012;4:687–701. <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0145-6>.
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>.
- Kaur H, Spurling BC, Bolu PC. Chronic Insomnia. [Updated 2023 Jul 10]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136>.
- Bhaskar S, Hemavathy D, Prasad S. Prevalence of chronic insomnia in adult patients and its correlation with medical comorbidities. *J Family Med Prim Care.* 2016;5(4):780–784. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.201155>.
- Bankier B, Januzzi JL, Littman AB. The high prevalence of multiple psychiatric disorders in stable outpatients with coronary heart disease. *Psychosom Med.* 2004;66(5):645–650. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000138126.90551.62>.
- Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Bush AJ. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep.* 2007;30(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.213>.
- Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5 Suppl):S7–S10. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17824495>.
- Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev.* 2002;6(2):97–111. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0186>.
- Bonnet M. Etiology of insomnia. *Sleep Medicine.* 2006;7(7):544. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.05.012>.
- Katz DA, McHorney CA. The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Fam Pract.* 2002;51(3):229–235. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11978233>.
- Ali E, Shaikh A, Yasmin F, Sughra F, Sheikh A, Owais R et al. Incidence of adverse cardiovascular events in patients with insomnia: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *PLoS ONE.* 2023;18(9):e0291859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291859>.
- Lechat B, Appleton S, Melaku YA, Hansen K, McEvoy RD, Adams R et al. Comorbid insomnia and sleep apnoea is associated with all-cause mortality. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2101958. <https://doi.org/10.1183/13993003.01958-2021>.
- Siebmans S, Johansson L, Sandberg J, Johansson P, Broström A. Experiences and Management of Incidents That Influence Sleep in Patients With Cardiovascular Disease and Insomnia. *J Cardiovasc Nurs.* 2020;35(4):364–374. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000626>.
- Pengo MF, Javaheri S, Sanchez-de-la-Torre M, Schwarz EI. What cardiologists should know about sleep. *Eur Heart J.* 2022;43(31):2911–2913. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac349>.
- Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2265–2275. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306187>.

20. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):230–240. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.154>.
21. Suka M, Yoshida K, Sugimori H. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health*. 2003;45(6):344–350. <https://doi.org/10.1539/joh.45.344>.
22. Coryell VT, Ziegelstein RC, Hirt K, Quain A, Marine JE, Smith MT. Clinical correlates of insomnia in patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J*. 2013;54(5):258–265. <https://doi.org/10.1536/ihj.54>.
23. Laugsand LE, Strand LB, Platou C, Vatten LJ, Janszky I. Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1382–1393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu019>.
24. Bertisch SM, Pollock BD, Mittleman MA, Buysse DJ, Bazzano LA, Gottlieb DJ, Redline S. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2018;41(6):zsy047. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy047>.
25. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601–608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>.
26. Ali E, Shaikh A, Yasmin F, Sughra F, Sheikh A, Owais R et al. Incidence of adverse cardiovascular events in patients with insomnia: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *PLoS ONE*. 2023;18(9):e0291859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0291859>.
27. Huang BH, Duncan MJ, Cistulli PA, Nassar N, Hamer M, Stamatakis E. Sleep and physical activity in relation to all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality risk. *Br J Sports Med*. 2022;56(13):718–724. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104046>.
28. Yan B, Yang J, Zhao B, Fan Y, Wang W, Ma X. Objective Sleep Efficiency Predicts Cardiovascular Disease in a Community Population: The Sleep Heart Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(7):e016201. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.016201>.
29. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(1):57–64. <https://doi.org/10.1177/2047487312460020>.
30. He Q, Zhang P, Li G, Dai H, Shi J. The association between insomnia symptoms and risk of cardiocerebral vascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(10):1071–1082. <https://doi.org/10.1177/2047487317702045>.
31. Hu S, Lan T, Wang Y, Ren L. Individual Insomnia Symptom and Increased Hazard Risk of Cardiocerebral Vascular Diseases: A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:654719. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.654719>.
32. Kanno Y, Yoshihisa A, Watanabe S, Takiguchi M, Yokokawa T, Sato A et al. Prognostic Significance of Insomnia in Heart Failure. *Circ J*. 2016;80(7):1571–1577. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0205>.
33. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter RJ. Melatonin and cardiovascular disease: myth or reality? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65(3):215–218. <https://doi.org/10.1016/j.recsep.2011.10.009>.
34. Krell SB, Kapur VK. Insomnia complaints in patients evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2005;9(3):104–110. <https://doi.org/10.1007/s11325-005-0026-x>.
35. Chung KF. Insomnia subtypes and their relationships to daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2005;72(5):460–465. <https://doi.org/10.1159/000087668>.
36. Grandner MA, Alfonso-Miller P, Fernandez-Mendoza J, Shetty S, Shenoy S, Combs D. Sleep: important considerations for the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(5):551–565. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000324>.
37. Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):1980–1985. <https://doi.org/10.2337/dc09-0284>.
38. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:143–172. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010213-115205>.
39. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA*. 2008;300(24):2859–2866. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.867>.
40. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):678–683. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.07.050>.
41. Maniati A, Di Luca M, Lechien JR, Iannella G, Grillo C, Grillo CM et al. Lateral pharyngoplasty vs. traditional uvulopalatopharyngoplasty for patients with OSA: systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2022;26(4):1539–1550. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02520-y>.
42. Bhatt P, Patel V, Motwani J, Choubey U, Mahmood R, Gupta V, Jain R. Insomnia and Cardiovascular Health: Exploring the Link Between Sleep Disorders and Cardiac Arrhythmias. *Curr Cardiol Rep*. 2023;25(10):1211–1221. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01939-x>.
43. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837–847. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119>.
44. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746–2751. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu280>.
45. Chen LY, Chung MK, Allen LA, Ezekowitz M, Furie KL, McCabe P et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Atrial Fibrillation Burden: Moving Beyond Atrial Fibrillation as a Binary Entity: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e623–e644. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000568>.
46. Hald EM, Løchen ML, Mathiesen EB, Wilsgaard T, Njølstad I, Brækkan SK, Hansen JB. Atrial fibrillation, venous thromboembolism, ischemic stroke, and all-cause mortality: The Tromsø study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(6):1004–1012. <https://doi.org/10.1002/rth2.12351>.
47. Sum-Ping O, Geng Y-J. Impact of sleep on cardiovascular health: a narrative review. *Heart and Mind*. 2022;6(3):120–126. https://doi.org/10.4103/hm.hm_29_22.
48. Zhang L, Li G, Bao Y, Liu M. Role of sleep disorders in patients with cardiovascular disease: A systematic review. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2024;21:200257. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200257>.
49. Полукто́в МГ, Пчелина ПВ. Хроническая инсомния: современная модель «трех П» и основанные на ней методы лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):141–147. <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112141-147>.
50. Poluéktov MG, Pchelina PV. Chronic insomnia: treatment methods based on the current «3P» model of insomnia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):141–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2015115112141-147>.
51. Shaha DP. Insomnia Management: A Review and Update. *J Fam Pract*. 2023;72(6 Suppl.):S31–S36. <https://doi.org/10.12788/jfp.0620>.
52. Курушина ОВ, Барулин АЕ, Багирова ДЯ. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике. *Медицинский совет*. 2019;6(20–26). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.
53. Kurushina OV, Barulin AE, Bagirova DY. Modern approaches to the management of insomnia in general therapeutic practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;6(20–26). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.
54. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Umans JG, Miodovnik M et al. Demonstration of early efficacy results of the delayed-release combination of doxylamine-pyridoxine for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):371. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1172-9>.
55. Бурчаков ДИ, Тардов МВ. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;2(45–53). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
56. Burchakov DI, Tardov MV. Insomnia in general practice: the role of doxylamine. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;2(45–53). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-2-45-53>.
57. Мельников АЮ, Лаврик СЮ, Бикбулатова ЛФ, Рагинене ИГ, Иванова ЯА, Захаров АВ. Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии: многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4-2):56–59. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59>.
58. Melnikov AY, Lavrik SY, Bikbulatova LF, Raginene IG, Ivanova YA, Zakharov AV. Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(4-2):56–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59>.
59. Стрыгин КН. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4-2):73–82. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184273>.
60. Strigin KN. The role of central histamine receptor blockers in the treatment of insomnia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(4-2):73–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184273>.
61. Романов ДВ, Юзбашян ПГ. Острая инсомния: опыт применения доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;21(2):267–273. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273>.
62. Romanov DV, Iuzbashian PG. Acute insomnia: experience of treatment with doxylamine. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;21(2):267–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-21-267-273>.
63. Brott NR, Reddivari AKR. Doxylamine. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551646>.
64. Gomez Perez S, Hassel I, Giesel B, Schweimer MT, Iwanowitsch A. Retrospective post-authorisation safety study investigating the relationship of first-generation antihistamines with sedative effect and the risk of falls in older patients. *Pharmazie*. 2020;75(12):666–670. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.0784>.
65. Gomez Perez S, Hassel I, Torben Schweimer M, Gilbert S, Iwanowitsch A. Post-authorisation safety study on doxylamine and fall risk – a patient survey in German pharmacies. *SelfCare*. 2024;14(1):9–20. Available at: <https://selfcarejournal.com/article/post-authorisation-safety-study-on-doxylamine-and-fall-risk-a-patient-survey-in-german-pharmacies>.

Вклад авторов:*Концепция и дизайн исследования – Р.Г. Есин**Написание текста – Р.Г. Есин**Сбор и обработка материала – О.Р. Есин, Д.Э. Эркинова**Обзор литературы – О.Р. Есин, Д.Э. Эркинова**Редактирование – Р.Г. Есин***Contribution of authors:***Study concept and design – Radiy G. Esin**Text development – Radiy G. Esin**Collection and processing of material – Oleg R. Esin, Dilnoza E. Erkinova**Literature review – Oleg R. Esin, Dilnoza E. Erkinova**Editing – Radiy G. Esin***Информация об авторах:**

Есин Радий Германович, д.м.н., профессор кафедры неврологии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11; профессор кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Казанский (Приволжский) федеральный университет Минобрнауки России; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; radyesin@mail.ru

Есин Олег Радиевич, к.м.н., доцент кафедры прикладной и экспериментальной лингвистики и кафедры неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, Казанский (Приволжский) федеральный университет Минобрнауки России; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; oleg_mdi@mail.ru

Эркинова Дилноза Эркин Кизи, студент лечебного факультета Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет Минобрнауки России; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; erkinova-dilya@mail.ru

Information about the authors:

Radiy G. Esin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neurology of the Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 11, Mushtari St., Kazan, 420012, Russia; Professor of the Department of Neurology with Courses in Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; radyesin@mail.ru

Oleg R. Esin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Applied and Experimental Linguistics and the Department of Neurology with courses in Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; oleg_mdi@mail.ru

Dilnoza E. Erkinova, Student of the Faculty of Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; erkinova-dilya@mail.ru