

Глава 75

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ НАРУШЕНИЯ СНА

Одной из распространенных проблем, особенно у лиц пожилого и старческого возраста является нарушение сна, которое имеет все признаки гериатрического синдрома [1, 2] – высокую распространенность, многофакторный генез, влияние на различные системы организма и значительное ухудшение качества жизни [3]. При эпидемиологическом исследовании среди людей старше 65 лет расстройства сна были отмечены у 43% [4]. Нарушение сна в пожилом возрасте ухудшает качество жизни и снижает функциональный статус пациентов, приводят к ухудшению когнитивных функций [5] и депрессии [6]. Также отмечена ассоциация нарушений сна с увеличением количества госпитализаций [7] и повышением смертности, связанной прежде всего с сердечно-сосудистыми осложнениями [8]. Нарушения сна в пожилом возрасте имеют множество причин и представляют собой различные психоневрологические и соматические проявления, которые ассоциированы со старением. Среди частых причин, вызывающих нарушения сна, в том числе инсомнию, у людей пожилого и старческого возраста, можно выделить депрессию [9] и хронический болевой синдром [10]. Нарушения сна распространены у пациентов с деменцией [11], особенно при ее самой частой форме – деменции при болезни Альцгеймера [12]. Среди факторов, провоцирующих и поддерживающих нарушения сна (инсомнию и др.), имеются такие возраст-ассоциированные особенности, как полиморбидность, полипрагмазия, необходимость частых госпитализаций, социальные факторы – одиночество, утрата близкого человека [2].

Стадии сна

Ночной сон взрослого человека представляет собой последовательное чередование *фазы медленного сна* и *фазы быстрого сна* [13, 14]. Фаза медленного сна включает 1 (N1), 2 (N2) и 3 стадии (N3, дельта сон), фаза быстрого сна (R) на стадии не делится. Другое общепринятое название фазы быстрого сна – это сон с быстрыми движениями глаз (REM-сон; *англ.*: Rapid eye movement, REM) или парадоксальный сон [13, 14]. Сон начинается с фазы медленного сна; период, включающий фазу медленного сна и фазу быстрого сна, называется *циклом*, продолжительность цикла составляет около 90 минут [13, 14]. Фаза медленного сна преобладает в первую половину ночи, фаза быстрого сна – во вторую. Время бодрствования (W) внутри сна в норме не превышает 5% [13].

Архитектура сна представляет собой циклический характер сна, поскольку он переключается между различными стадиями сна, включая сон с медленным движением глаз (*англ.*: non rapid eye movement – нет быстрых движений глаз, NREM) и с быстрым движением глаз (*англ.*: REM) [13, 14]. Архитектура сна может быть представлена графически (гипнограмма). За ночь человек проходит 4–6 циклов, каждый из циклов длится от 90 до

120 минут, при этом циклы имеют разную структуру – в первую половину ночи преобладает дельта-сон, а под утро легкий сон и быстрый сон [14]. Окончание быстрого сна знаменует начало нового сонного цикла (стадии 2), либо человек пробуждается [14].

Эпизод *медленного (медленноволнового, ортодоксального) сна* обычно имеет длительность около полутора часов и, как уже было упомянуто выше, сам состоит из нескольких стадий [14]. Медленный сон в западной литературе принято обозначать аббревиатурой NREM. В течение NREM-сна снижаются температура тела (у женщин она достигает 35,7 °С, а у мужчин 34,9 °С), АД, ЧСС и частота дыхания [14]. Однако наблюдается повышенная секреция гормона роста (особенно сильно в первую половину ночи), половых гормонов, усиливается продукция антител. В первую половину ночи во время NREM-сна концентрации адренокортикотропного гормона и кортизола низкие, но начинают повышаться во вторую половину ночи, ближе к утру (сильнее у женщин) [14]. Можно говорить, что на протяжении NREM-сна в тканях протекают в основном анаболические процессы [14].

Начальная стадия сна (засыпание, дремота) у взрослого человека длится 5–10 минут [14]. При этом мышечная активность снижается, глаза могут совершать медленные движения, которые обозначаются SREM (*англ.*: slow rolling eye movements – медленные качающиеся движения глаз) [14]. В этой стадии человек может переживать полусонные сновидения, абсурдные мысли и иногда галлюцинации [14]. *Во вторую стадию (неглубокий, легкий сон)*, занимающую 45–55% общего времени сна, происходит дальнейшее снижение тонической мышечной активности, сердечный ритм замедляется, температура тела снижается, глаза в основном неподвижны с редкими SREM [14]. При этом повышаются пороги восприятия, а самым чувствительным анализатором становится слуховой (мать просыпается на крик ребенка, человек просыпается при произношении его имени) [14]. На ЭЭГ доминируют тета-волны и появляются характерные ЭЭГ паттерны 2-й стадии – сонные веретена (*англ.*: spindle – веретена, или сигмаритм; волны с частотой 12–14 Гц, амплитуда которых сначала увеличивается, достигая пика в 100 мкВ и более, а затем снижается, длительность веретена составляет 0,5–1 с) и К-комплексы (негативные острые волны, следующие непосредственно за медленным позитивным компонентом, единичные циклы дельта-волн) [14]. С появлением «сонных веретен» происходит отключение сознания; в паузы между веретенами (они возникают примерно 2–5 раз в минуту) человека легко разбудить [14]. Эпизодически сонные веретена могут включаться в структуру третьей и четвертой стадии [14].

Следующие стадии сна – *третья (сон умеренно глубокий) и четвертая (глубокий)* – характеризуются как периоды наиболее глубокого сна, который может длиться 30–40 минут в первую половину ночи [14]. Третью и четвертую стадию обычно объединяют общим названием «медленного» (*англ.*: slow wave sleep (SWS) – медленноволновой сон), или *дельта-сна*. При этом регистрируется только слабая электромиографическая активность, глаза неподвижны, температура тела и мозга достигает минимального значения [14]. В это время разбудить человека крайне сложно и обычно возникают сновидения [14]. Однако человек почти ничего из них не помнит. В стадию дельта-сна восприятие хода времени сильно искажается: человеку кажется, что он заснул на минуту, тогда как на самом деле спал несколько часов [14]. Именно в стадии дельта-сна чаще всего отмечаются ночные страхи, сногворение и снохождение, энурез у детей. На ЭЭГ доминируют высокоамплитудные дельта-колебания (0,5–4 Гц, 150–250 мкВ) [14]. В стадии, классифицируемой как третья, дельта-волны занимают менее 50% времени, а в четвертой стадии дельта-волны доминируют, составляя более 50% [14]. Во время медленного сна в обширных регионах коры регистрируются также веретена и остроконечные пульсирующие волны (*англ.*: sharp wave-ripples) в гиппокампе, сокращенно обозначаемые как «рябь». У здорового взрослого

человека третья стадия занимает 5–8%, а четвертая стадия – около 10–15% общего времени сна [14].

Быстрая фаза сна (быстроволновая, или 5 стадия) ассоциируется с яркими сновидениями (сны могут возникать и в других стадиях, однако гораздо менее отчетливые) [14]. Данная фаза характеризуется быстрыми движениями глаз, поэтому ее и называют сон с быстрыми движениями глаз, или REM-сон, нерегулярной частотой сердечного ритма и дыхания, флуктуацией температуры тела (обычно периферическая температура увеличивается, но поскольку во сне не наблюдается дрожательного термогенеза, при низких температурах воздуха она может снижаться), повышением АД, общей мышечной атонией (возможны отдельные сокращения лицевой мускулатуры и конечностей) [14]. Повышение температуры головного мозга в быструю фазу сна может быть связано с усилением метаболизма и перенаправлением «нагретой» крови в головной мозг, благодаря спазму периферических сосудов [14]. ЭЭГ десинхронна (как при бодрствовании), появляются колебания 9 альфа- и бета-диапазона, пилообразные волны (последние специфичны для REM-сна) [14]. ЭЭГ отражает состояние активации и походит скорее на ЭЭГ 1-й стадии сна (иногда REM-фазу называют «активный» сон). Причем на протяжении быстрого сна в гиппокампе детектируются тета-волны (4–8 Гц) [14]. Поскольку в данную фазу сна практически полное расслабление мышц и повышенные пороги восприятия сопровождаются реакцией десинхронизации на ЭЭГ («активацией» мозга), быстрый сон иногда называют парадоксальным [14]. В ходе быстрого сна регистрируются также понто-геникуло-окципитальные волны (PGO-волны – от англ. ponto-geniculo-occipital waves), которые возникают вследствие интенсивной синхронной вспышечной активности, возникающей в стволе мозга, мосту и проникающей в латеральные коленчатые тела и зрительную кору [14]. Первый эпизод REM-сна наступает через 70–90 минут от момента засыпания и длится 5–10 минут [14]. По ходу сна длительность последующих эпизодов REM нарастает, достигая под утро нескольких десятков минут [14]. У взрослого человека доля REM-фазы составляет 20–25% общего времени сна. Для быстрого сна также характерна переоценка временных интервалов: человек может спать всего минуту, а по субъективным впечатлениям кажется, что прошел час [14].

Сон начинается с первой стадии, которая длится 5–10 минут. Затем наступает 2-я стадия, продолжающаяся около 20 минут [14]. Еще 30–45 минут приходится на период 3–4 стадий. После этого спящий снова возвращается во 2-ю стадию, после которой возникает первый эпизод REM-сна, который имеет короткую продолжительность – около 5 минут [14]. Вся эта последовательность, как уже было упомянуто выше, называется циклом [14]. Первый цикл имеет длительность 90–100 минут [14]. Затем циклы повторяются, при этом уменьшается доля медленного сна и постепенно нарастает доля REM-сна, последний эпизод которого в отдельных случаях может достигать 1 часа. Итак, в первую половину ночи преобладает глубокий сон, а под утро – легкий сон и фаза быстрого сна [14]. В среднем, при полноценном здоровом сне отмечается пять полных циклов [14].

Продолжительность сна обычно составляет 6–8 часов в сутки, но возможны изменения в довольно широких границах (4–10 часов) [14]. При нарушениях сна его длительность может составлять от нескольких минут до нескольких суток [14]. Недостаток сна (менее 5 часов в сутки, гипосомния, или изменение соотношений длительности NREM – REM фаз сна) в течение нескольких недель считается факторами риска развития инсомнии [14]. Продолжительность сна у новорожденных, взрослых и пожилых людей составляет 12–16, 6–8 и 4–6 часов в сутки соответственно [14]. Причем у младенцев львиная доля сна связана с REM-сном, а у пожилых людей доля быстрого сна минимальна [14].

Классификация нарушений сна

Классификация нарушений сна (российский вариант международной классификации нарушений сна) утверждена Конференцией РОС 4 марта 2017 г., она представлена на сайте Российского общества сомнологов [5].

I. Инсомния

- хроническая инсомния
- острая инсомния
- инсомния неуточненная
- **Изолированные симптомы и варианты нормы:**
 - избыточное пребывание в постели
 - короткоспящие

II. Нарушения дыхания во сне

- **Синдромы обструктивного апноэ сна**
 - синдром обструктивного апноэ сна (у взрослых)
 - синдром обструктивного апноэ сна (у детей)
- **Синдромы центральной апноэ сна**
 - синдром центрального апноэ сна с дыханием Чейна-Стокса
 - синдром центрального апноэ сна при соматическом заболевании (без дыхания Чейна-Стокса)
 - синдром высокогорного периодического дыхания
 - синдром центрального апноэ сна при приеме лекарств или других веществ
 - синдром первичного центрального апноэ сна
 - синдром первичного центрального апноэ сна у младенцев
 - синдром первичного центрального апноэ сна у недоношенных
 - синдром центрального апноэ сна, вызванного лечением
- **Синдромы гиповентиляции во сне**
 - синдром гиповентиляции при ожирении
 - синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции
 - синдром центральной гиповентиляции с поздним началом и гипоталамической дисфункцией
 - синдром идиопатической центральной альвеолярной гиповентиляции
 - синдром гиповентиляции во сне при приеме лекарств или других веществ
 - синдром гиповентиляции во сне при соматическом заболевании
- **Синдром гипоксемии во сне**
 - гипоксемия во сне
- **Изолированные симптомы и варианты нормы**
 - храп
 - кататрения

III. Гиперсомнии центрального происхождения

- нарколепсия I типа
- нарколепсия II типа
- идиопатическая гиперсомния
- синдром Клейне-Левина

- гиперсомния при соматическом заболевании
- гиперсомния при приеме лекарств или других веществ
- гиперсомния, связанная с психическим заболеванием
- **Изолированные симптомы и варианты нормы:**
 - долгоспящие
- **Нарушения циркадного ритма сна и бодрствования**
 - синдром задержки фазы сна
 - синдром опережения фазы сна
 - синдром нерегулярного ритма сна и бодрствования
 - синдром не-24-часового ритма сна и бодрствования
 - нарушение сна при сменной работе
 - синдром смены часовых поясов (джетлага)
 - нарушение циркадного ритма сна и бодрствования при других заболеваниях

IV. Парасомнии

- **Парасомнии, связанные с медленным сном**
 - нарушения пробуждения из медленного сна
 - пробуждения со спутанным сознанием (конфузионные пробуждения)
 - снохождение
 - ужасы сна
 - синдром приема пищи во сне
- **Парасомнии, связанные с быстрым сном**
 - нарушение поведения в быстром сне
 - периодический изолированный паралич сна
 - ночные кошмары
- **Друше парасомнии**
 - синдром взрывающейся головы
 - галлюцинации сна
 - энурез во сне
 - парасомния при соматическом заболевании
 - парасомния при приеме лекарств или других веществ
 - парасомния неуточненная
- **Изолированные симптомы и варианты нормы**
 - сноговорение

V. Нарушения движений во сне

- синдром беспокойных ног
- синдром периодических движений конечностей
- судороги ног (крампи) во сне
- бруксизм во сне
- синдром ритмичных движений во сне
- доброкачественная миоклония сна младенцев
- проприоспинальная миоклония засыпания
- нарушение движений во сне при соматическом заболевании
- нарушение движений во сне при приеме лекарств или других веществ
- нарушение движений во сне неуточненное

• **Изолированные симптомы и варианты нормы**

- избыточная фрагментарная миоклония
- гипнагогический тремор стоп и альтернирующая активация мышц ног во сне
- вздрагивания при засыпании

VI. Нарушение сна неуточненное или связанное с факторами окружающей среды

VII. Соматические и неврологические расстройства, связанные со сном

- фатальная семейная инсомния
- эпилепсия во сне
- головные боли во сне
- ларингоспазм во сне
- гастроэзофагеальный рефлюкс во сне
- ишемия миокарда во сне

Причин нарушений сна очень много, и одной из них является применение ряда ЛС [16–22]. ЛИ нарушения сна являются частым явлением в клинической практике: хотя специальных эпидемиологических исследований по их распространенности не проводилось [17], но имеются данные о случаях развития нарушений сна при использовании отдельных ЛС – от 1 до 55% [16]. О значимости данной проблемы также говорит упоминание расстройств сна, связанных с использованием ЛС, в различных разделах Международной классификации расстройств сна 3 пересмотра (см. выше) [23].

На фоне применения ЛС могут развиваться различные расстройства сна. Согласно классификации расстройств сна, ассоциированных с применением ЛС, различают [17]:

1. Гиперсомния [17]:

- дневная сонливость.

2. Инсомния, связанная с приемом ЛС [17].

3. Инсомния, связанная с синдромами отмены и «рикошета» [17].

4. Лекарственно-индуцированные расстройства дыхания во сне [17]:

- храп;
- апноэ сна.

5. Лекарственно-индуцированные расстройства движений, связанных со сном [17]:

- чрезмерное движение конечностей, синдром беспокойных ног;
- миоклонус.

6. Лекарственно-индуцированные парасомнии: расстройства поведения во сне [17]:

- расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз;
- яркие сновидения и ночные кошмары;
- снохождение;
- синдром приема пищи во сне;
- сонный паралич;
- энурез во сне;
- бруксизм во сне.

Шифры некоторых диагнозов по международной классификации болезней 10 пересмотра [24]

G47. Расстройства сна

G47.0. Нарушения засыпания и поддержания сна (бессонница)

- G47.1. Нарушения в виде повышенной сонливости (гиперсомния)
- G47.2. Нарушения цикличности сна и бодрствования
- G47.3. Апноэ во сне
- G47.4. Нарколепсия и катаплексия
- G47.8. Другие нарушения сна
- G47.9. Нарушение сна неуточненное
- F51. Расстройства сна неорганической этиологии
 - F51.0. Бессонница неорганической этиологии
 - F51.1. Сонливость (гиперсомния) неорганической этиологии
 - F51.2. Расстройство режима сна и бодрствования неорганической этиологии
 - F51.3. Снохождение (сомнамбулизм)
 - F51.4. Ужасы во время сна (ночные ужасы)
 - F51.5. Кошмары
 - F51.8. Другие расстройства сна неорганической этиологии
 - F51.9. Расстройство сна неорганической этиологии неуточненное
- G25.8. Другие уточненные экстрапирамидные и двигательные нарушения (данный шифр может применяться для синдрома беспокойных ног)
- E66.2. Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией (данный шифр может применяться у пациентов с Пиквикским синдромом и хронической соннозависимой дыхательной недостаточностью).

Отдельные варианты лекарственно-индуцированных нарушений сна

Лекарственно-индуцированная инсомния. Частым ЛИ нарушением сна является ЛИ инсомния: она может быть ассоциирована как с применением, так и с отменой ЛС (например, опиаты, снотворные препараты) [17, 18]. Примеры препаратов, вызывающих инсомнию, приведены в таблице 75.1 [16–22]. Это ЛИ нарушение сна будет подробно рассматриваться в главе 75.1, там же представлена таблица 75.1.1, в которой суммированы группы ЛС и отдельные препараты, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ инсомнии, частота ее развития, патофизиологические механизмы и уровни доказательности.

Лекарственно-индуцированные нарушения дыхания во сне. Известно, что после приема снотворных средств вечером перед отходом ко сну усиливается храп [17]. Хотя доказано, что храп сам по себе, при отсутствии СОАС, не нарушает сон и не оказывает серьезного неблагоприятного воздействия на здоровье человека [17]. Серьезную озабоченность у врачей вызывает обструктивное апноэ сна, которое является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и снижения когнитивных функций [17]. Некоторые ЛС могут вызывать/усугублять течение центрального апноэ сна, например, было показано, что с его возникновением ассоциирован прием опиоидов, а после прекращения приема этих препаратов наблюдался полный регресс клинических симптомов данного заболевания [17, 21]. Распространенность центрального апноэ во сне у пациентов, принимающих опиоиды в течение длительного времени, достигает 24% [17]. Сообщалось об апноэ во сне у пациентов, получающих метадон в качестве заместительной терапии опиатами, и в таких ситуациях не рекомендуется назначение бензодиазепинов [17]. Имеются сообщения о развитии центрального апноэ сна на фоне приема высоких доз баклофена, который прошел после снижения дозы данного ЛС [17]. Бензодиазепины изменяют архитектуру сна, что, вероятно, способствует обострению обструктивного апноэ сна [21, 25]. Основные ЛС,

фигурирующие в спонтанных сообщениях о случаях ЛИ апноэ сна во французской базе данных фармаконадзора, — это бензодиазепины и опиоиды [26]. Примеры препаратов, прием которых, согласно литературным данным, может быть ассоциирован с развитием/усугублением апноэ сна, приведены в таблице 75.1. Влияние ЛС на апноэ сна подробно обсуждается в главе 75.2, а в таблице 75.2.1 суммированы отдельные ЛС и группы ЛС, применение которых усугубляет течение апноэ сна, а также в ней представлены частота, патофизиологические механизмы и уровни доказательности.

Лекарственно-индуцированная гиперсомния. Одним из вариантов ЛИ нарушений сна является гиперсомния, ассоциированная с применением ряда ЛС [17, 22]. Примеры препаратов, вызывающих гиперсомнию, перечислены в таблице 75.1. Это ЛИ нарушение сна будет подробно рассматриваться в главе 75.3, там же представлена таблица 75.3.1, в которой суммированы группы ЛС и отдельные препараты, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ гиперсомнии, частота и патофизиологические механизмы ее развития, а также уровни доказательности.

Лекарственно-индуцированные парасомнии. Лекарственно-индуцированные парасомнии, связанные с медленным сном: лекарственно-индуцированное снохождение. Нарушение поведения в медленном сне также может быть ассоциировано с применением ЛС, это одна из форм парасомнии [17]. Пациенты с эпилепсией и те пациенты, у которых в анамнезе или в семейном анамнезе было снохождение, более склонны к появлению подобной НР ЛС [17]. Так, в систематическом обзоре литературы было выявлено 29 препаратов, главным образом из 4 групп, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ снохождения: (1) агонисты бензодиазепиновых рецепторов и другие модуляторы ГАМК, (2) антидепрессанты и другие серотонинергические средства, (3) антипсихотики (нейролептики) и (4) ББ [27]. В таблице 75.1 представлены и другие примеры отдельных ЛС/групп ЛС, применение которых ассоциировано с возникновением ЛИ снохождения. Данное ЛИ нарушение сна будет подробно рассматриваться в главе 75.4, там же имеется таблица 75.4.1, в которой представлены группы ЛС и отдельные препараты, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ снохождения, его частота и патофизиологические механизмы развития, уровни доказательности.

Лекарственно-индуцированный синдром приема пищи во сне. Имеется несколько сообщений о случаях синдрома приема пищи во сне, ассоциированных с приемом золпидема, который исчез после отмены препарата [17]. В большинстве опубликованных случаев это были женщины, но описано развитие ЛИ синдрома приема пищи во сне и у мужчины, принимавшего золпидем [28]. Сообщалось также о возникновении золпидем-индуцированного синдрома приема пищи во сне у пациента с синдромом беспокойных ног [29].

Лекарственно-индуцированные парасомнии, связанные с быстрым сном: яркие сновидения и ночные кошмары. Прием препаратов, влияющих на такие нейромедиаторы, как норадреналин, серотонин и дофамин, ассоциирован с жалобами пациентов о появлении ночных кошмарах. Так, хорошо известно, что на фоне применения опиоидов возникают яркие сновидения и ночные кошмары [17, 19]. Кетамин, неопиодный анальгетик (используется для лечения хронической боли) также иногда может вызывать яркие сны или ночные кошмары, появление которых можно предотвратить путем постепенной титрации дозы препарата [17, 19]. Примеры ЛС, применение которых, согласно литературным данным, ассоциировано с этими парасомниями, перечислены в таблице 75.1. ЛИ ночные кошмары будет подробно рассматриваться в главе 75.5, там же представлена таблица 75.5.1, в которой суммированы группы ЛС и отдельные препараты, применение которых ассоциировано с развитием

ЛИ ночных кошмаров, частота, патофизиологические механизмы их развития и уровни доказательности.

Лекарственно-индуцированный периодический изолированный сонный паралич. Сонный паралич – это нарушение процесса пробуждения или засыпания, характеризующееся тотальной мышечной атонией на фоне бодрствующего сознания. У большинства пациентов он развивается в момент пробуждения, сопровождается временной невозможностью произвольных движений, чувством страха, угрожающими галлюцинациями [17]. Сонный паралич может быть проявлением нарколепсии и часто ассоциирован с наличием психического расстройства [17]. Однако, изолированный периодический сонный паралич во время пробуждения ото сна может возникать и при отсутствии других клинических признаков нарколепсии [17]. ЛИ изолированный периодический сонный паралич ассоциирован с применением анксиолитиков [17].

Другие лекарственно-индуцированные парасомнии: лекарственно-индуцированный энурез. Развитие ЛИ энуреза ассоциировано с применением алпрозалама, некоторых антипсихотиков (например, клозапин, рисперидон), СИОЗС, вальпроевой кислоты, химиотерапевтических препаратов и некоторых других ЛС (табл. 75.1) [17].

Лекарственно-индуцированные нарушения движения во сне. Лекарственно-индуцированный синдром беспокойных ног. Распространенность синдрома беспокойных ног в общей популяции колеблется от 3% до 19%, среди различных причин его развития присутствуют и некоторые ЛС [17, 20]. Так, с возникновением ЛИ синдрома беспокойных ног ассоциирован прием таких групп препаратов, как антидепрессанты, антипсихотики и противосудорожные средства [17, 20]. Некоторые препараты, используемые для лечения синдрома беспокойных ног, особенно дофаминергические препараты, могут усугублять (усиливать) его симптомы (табл. 75.1) [17]. Подробно проблема ЛИ синдрома беспокойных ног рассматривается в главе 76.6, там же в таблице 75.6.1 представлен более подробный перечень ЛС, применение которых ассоциируется с развитием ЛИ синдрома беспокойных ног, его частота и патофизиологические механизмы на фоне применения отдельных групп ЛС/конкретных ЛС, а также уровни доказательности.

Лекарственно-индуцированный бруксизм во сне. Бруксизм (скрежещущие движения челюстью) является формой фокальной поздней (тардивной) дистонии и может возникать во время сна, и в этом случае его называют бруксизмом во сне [17]. Имеются сообщения о ЛИ случаях бруксизма во сне, ассоциированного с применением антидопаминергических препаратов (антипсихотики). Результаты исследований эффектов агонистов дофамина, таких как леводопа, и антагонистов, таких как антипсихотики (нейролептики), указывают на центральную роль дофамина в патогенезе ЛИ бруксизма во сне, также обсуждаются и другие патофизиологические механизмы, в том числе изучается роль различных нейротрансмиттеров [30]. Например, антигистаминергические препараты могут вызывать бруксизм во сне из-за их растормаживающего действия на серотонинергическую систему. Сообщалось о случаях бруксизма во сне при применении СИОЗС [17]. В одном исследовании частота бруксизма, вызванного антидепрессантами, составила 14%, при этом распространенность бруксизма была значительно выше в группе пациентов, принимавших антидепрессанты (24,3%), чем в контрольной группе (15,3%); чаще всего ЛИ бруксизм во сне ассоциировался с применением пароксетина, венлафаксина и дулоксетина в качестве наиболее часто используемых препаратов [31].

В таблице 75.1 приведены примеры отдельных групп ЛС и конкретных препаратов, применение которых ассоциировано с развитием определенных ЛИ нарушений сна [16–22].

Таблица 75.1

Некоторые лекарственно-индуцированные нарушения сна и примеры лекарственных средств, применение которых ассоциировано с их развитием [16–22]

Нарушения сна	Примеры лекарственных средств
Инсомния	<ul style="list-style-type: none"> • Антидепрессанты (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, ингибиторы MAO, трициклические антидепрессанты) • Антигистаминные препараты • Бронходилататоры (сальбутерол, теофиллин) • Ингибиторы ацетилхолинэстеразы • Препараты для лечения ожирения (сибутрамин) • Препараты, оказывающие влияние на сердечно-сосудистую систему (антигипертензивные средства (β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, клонидин, метилдопа), диуретики) • Противомаларийные препараты (атовакуон* в комбинации с прогунанилом) • Противозипелитические препараты (фенитоин) • Противопаркинсонические препараты (дофаминергические – амантадин, леводопа) • Стимуляторы ЦНС (кофеин, метилфенидат*, никотин)
Обструктивное апноэ сна	<ul style="list-style-type: none"> • Андрогены • Бензодиазепины • Глюкокортикостероиды • Миорелаксанты • Опиоиды
Гиперсомния	<ul style="list-style-type: none"> • Антигипертензивные препараты (метилдопа, резерпин) • Антигистаминные препараты • Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) • Антипсихотики (галоперидол, клозапин) • Блокаторы α1- и β-адренорецепторов (карведилол, лабеталол) • Дофаминергические препараты (амантадин, селегилин) • Противопаркинсонические средства • Противозипелитические средства (габапентин, фенитоин) • Снотворные препараты
Снохождение	<ul style="list-style-type: none"> • Антидепрессанты (бупропион, пароксетин, ребоксетин) • Антипсихотики (оланзапин) • β-блокаторы • Нормотимики (препараты лития) • Седативные и снотворные средства (золпидем, натрия оксипутират) • Топирамат • Ципрофлоксацин

Продолжение табл. 75.1

Нарушения сна	Примеры лекарственных средств
Синдром приема пищи во сне	<ul style="list-style-type: none"> • Золпидем
Ночные кошмары	<ul style="list-style-type: none"> • Антибиотики (флороксацин, ципрофлоксацин, эритромицин) • Антидементные препараты (ингибиторы ацетилхолинэстеразы) • Антидепрессанты (бупропион, венлафаксин, ингибиторы МАО, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин, флуоксетин), трициклические антидепрессанты) • β-адреноблокаторы (атенолол, бисопролол, пропранолол) • Блокаторы рецепторов ангиотензина II (валсартан) • Варениклин • Глюкокортикостероиды • Ингибиторы АПФ (лизиноприл, хинаприл, эналаприл) • Неопиоидные анальгетики (кетамин) • Нестероидные противовоспалительные средства (напроксен) • Опиоиды (морфин) • Противовирусные препараты (ганцикловир, эфавиренз) • Противопаркинсонические препараты (амантадин, каберголин, леводопа, селегилин) • Противозепитические средства (вальпроевая кислота, габапентин, топирамат) • Статины (аторвастатин) • Стимуляторы ЦНС (фенметразин*, фенфлурамин) • Снотворные и седативные средства (диазепам, зопиклон, нитразепам) <p>При отмене лекарственных средств</p> <ul style="list-style-type: none"> • Бензодиазепины • Снотворные средства
Периодический сонный паралич	<ul style="list-style-type: none"> • Анксиолитики
Энурез	<ul style="list-style-type: none"> • Алпразолам • Антипсихотики (клозапин, пимозид, рисперидон) • Вальпроевая кислота • Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина • Химиотерапевтические средства • Урапидил
Синдром беспокойных ног	<ul style="list-style-type: none"> • Антидепрессанты (дулоксетин, мirtазапин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) • Антипсихотики (атипичные антипсихотики, галоперидол) • Противозепитические средства (зонисамид, топирамат) • Соли лития • Трамадол
Бруксизм во сне	<ul style="list-style-type: none"> • Антидепрессанты (венлафаксин, дулоксетин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (пароксетин))

Окончание табл. 75.1

Нарушения сна	Примеры лекарственных средств
<p><i>Примечание:</i> АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, MAO – моноаминоксидаза, ЦНС – центральная нервная система. * – на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ.</p>	

При всем разнообразии ЛИ нарушений сна и многогранности этой проблемы, в данном разделе настоящей монографии мы не будем рассматривать все ЛИ расстройства сна и касаться проблемы инсомнии, связанной с синдромом «рикошета» или синдромом отмены.

ОТДЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАНО С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ НАРУШЕНИЙ СНА

В данном разделе настоящей главы будут дано представление об основных классах ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ нарушений сна и о вариантах нарушений сна, которые они индуцируют. Более детальная информация будет представлена в соответствующих разделах глав 75.1 – 75.6 (том VII) настоящей монографии.

Лекарственные средства, применяющиеся для лечения заболеваний центральной нервной системы

Антидепрессанты

Нарушения сна, как правило, более распространены среди пациентов с депрессией. На фоне лечения **антидепрессантами** сон пациентов может улучшаться, но могут также наблюдаться и НР препаратов данного класса, затрагивающие архитектуру сна [17]. Большинство антидепрессантов вызывают уменьшение фазы быстрого сна, связанное, как правило, с повышением функции серотонинергической системы [17]. Интенсивные и продолжительные сновидения часто сопровождают резкую отмену антидепрессантов как проявление восстановления быстрого сна после ЛИ депривации фазы быстрого сна [17]. Согласно результатам некоторых исследований, можно предположить, что нарушения медленного сна также могут быть ассоциированы как с депрессией, так и с лечением антидепрессантами, что может быть причиной развития одной или нескольких парасомний [32].

У пациентов с депрессией и инсомнией **ТЦА** способствуют коррекции пресомнических нарушений (засыпание), и, вероятно, вызывают сонливость [17]. ТЦА также нарушают быстрый сон, возможно именно поэтому их применение ассоциировано с возникновением ночных кошмаров [17]. Было также показано, что **ингибиторы MAO** подавляют фазу быстрого сна у пациентов с депрессией [17]. Этот класс антидепрессантов, как было выявлено, также уменьшает общее время сна и может снижать эффективность сна [17].

СИОЗС и **СИОЗСиН** могут нарушать структуру сна и уменьшать продолжительность стадии глубокого сна (восстановительный сон) [33]. Инсомния, с большей долей вероятности, ассоциирована с применением СИОЗС [17]. Так, например, *флуоксетин* значи-

тельно снижает эффективность сна, а также продолжительность фазы быстрого сна [17]. Патофизиологический механизм, лежащий в основе этих нарушений, не известен, но, возможно, эта НР связана с общим повышением возбуждения ЦНС [17]. Флуоксетин может нарушать сон из-за так называемых активирующих эффектов, тогда как антидепрессанты с седативными свойствами, например, *доксепин*, *миртазапин* и *тразодон*, быстро улучшают сон, но могут вызывать проблемы со сном при их длительном применении вследствие кумулятивного эффекта [34].

Противоэпилептические препараты

Применение «старых» **противоэпилептических препаратов** ассоциировано с возникновением разнообразных нарушений сна, в том числе с выраженным уменьшением продолжительности фазы быстрого сна и инсомнией [17]. При краткосрочном применении у пациентов с эпилепсией *фенобарбитал* уменьшает латентный период засыпания и улучшает непрерывность сна, однако фенобарбитал меняет физиологическую структуру сна, укорачивая фазу быстрого сна [17]. Поэтому применение фенобарбитала ассоциировано с гиперсомнией в дневное время [17]. На фоне применения более «новых» противоэпилептических средств ЛИ нарушения сна регистрируются реже [17, 35]. Так, в одном из исследований, 40% пациентов, посещающих специализированную клинику эпилепсии, предъявляли жалобу на инсомнию, которая была статистически значимо ассоциирована с посттравматической эпилепсией и применением *ламотриджина*, тогда как при лечении леветирацетамом инсомния возникала гораздо реже [35].

Противопаркинсонические средства

У пациентов с болезнью Паркинсона по мере прогрессирования заболевания часто возникает дневная сонливость из-за патологических изменений в областях головного мозга, участвующих в регуляции цикла сон-бодрствование; усилить дневную сонливость у некоторых пациентов могут **агонисты дофамина** [17]. У пациентов с болезнью Паркинсона, получающих дофаминергические препараты, часто наблюдаются нарушения сна и галлюцинации [17]. Дофаминергические препараты оказывают двухфазное влияние на сон, то есть они могут вызывать как инсомнию, так и гиперсомнию [17]. Точный патофизиологический механизм этого парадоксального эффекта не известен. При применении этих препаратов в более низких дозах, они могут снижать поступление дофамина в ретикулярную активирующую систему [17]. Например, прием *леводопы* в небольших дозах, по-видимому, улучшает сон, тогда как применение его в высоких дозах вызывает инсомнию [17]. Объяснением этого факта может служить активация различных типов дофаминергических рецепторов или изменения их чувствительности [17].

В литературе имеются сообщения о случаях возникновения внезапных эпизодов гиперсомнии в дневное время у пациентов, принимающих *ропинирол* или *прамипексол* (некоторые пациенты засыпали за рулем и попадали в дорожно-транспортные происшествия), которая исчезала после прекращения приема данных ЛС [17]. В целом, все агонисты дофамина потенциально способны вызывать гиперсомнию в дневные часы [17]. Так, в научной литературе имеются описания отдельных клинических случаев гиперсомнии на фоне лечения *бромкриптином*, *лизуридом*, *перюлидом* или *пирибедилом* [17]. Сообщалось также о чрезмерной дневной сонливости, развившейся у пациентов, получавших *прамипексол*, *каберголин* и леводопу в качестве монотерапии, без статистически значимых различий между этими тремя препаратами [17]. Важными факторами риска ЛИ гиперсомнии, ассоциированной с применением агонистов дофамина, являются высокие

дозы препарата, пожилой возраст пациентов и прогрессирование основного заболевания [17]. Однако, выраженность седативного эффекта различается у разных представителей агонистов дофамина [17]. Так, в одном из исследований было показано, что переход с прамипексола или ропинирола на пирибедил позволяет сохранить тот же терапевтический эффект, но при этом у пациентов с гиперсомнией в дневные часы ее степень выраженности уменьшается до клинически незначимой [36].

Более высокая распространенность гиперсомнии у пациентов с болезнью Паркинсона, по сравнению с теми больными, кто страдает другими неврологическими заболеваниями, ассоциирована как с самим заболеванием и его стадией, так и с применением ЛС, но причины вариабельности степени выраженности гиперсомнии у пациентов с болезнью Паркинсона не известны [17]. Следует иметь в виду возможность того, что определенную роль в возникновении гиперсомнии может играть индивидуальная восприимчивость к специфическому противопаркинсоническому препарату [17].

Антипсихотики

Все антипсихотики можно условно разделить на 3 группы [17]: вызывающие выраженную гиперсомнию (*клозатин*), умеренную гиперсомнию (*зипрасидон*, *кветиапин*, *оланзапин*, *перфеназин*, *рисперидон*) и незначительно выраженную гиперсомнию (*арипипразол*, *азенапин*, *галоперидол*, *карипразин*, *луразидон*, *палиперидон*), но на частоту и выраженность гиперсомнии, ассоциированной с применением антипсихотиков, оказывают влияние и другие факторы, такие как доза ЛС и состояние пациента [37]. Патогенез гиперсомнии, вызванной антипсихотическими препаратами, многофакторный, по-видимому, большая роль принадлежит блокаде H1-гистаминовых рецепторов и α -адренорецепторов [17].

Снотворные средства

Чрезмерная сонливость (гиперсомния) может быть следствием продолжения действия **снотворных препаратов** (*барбитал натрий*, *залеплон*, *золпидем*, *квазепам* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ), *рамелтеон* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ), *секобарбитал* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ), *темазепам*, *триазолам*, *флуразепам*, *эстазолам*, *этилхлорвинол* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) и др.), либо из-за применения их в больших дозах, либо из-за своеобразной реакции пациента [17]. Гиперсомния может быть также обусловлена нарушением цикла сон-бодрствование [17]. FDA обратилось ко всем производителям седативных и снотворных препаратов с просьбой усилить маркировку своей продукции, включив в нее более четкие формулировки, касающиеся потенциальных рисков их приема [17]. Эти риски включают в себя развитие, к примеру, ЛИ снохождения [17].

Инсомния, развивающаяся при отмене снотворных препаратов. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов, страдающих первичной инсомнией, которые в течение 12 месяцев принимали на ночь *золпидем*, изучалась вероятность возникновения бессонницы, ассоциированной с отменой данного ЛС и синдрома отмены при повторных заменах препарата на плацебо [38]. Золпидем является небензодиазепиновым снотворным средством, но связывается с ГАМК_A рецепторами, также как и бензодиазепины [38]. В ночь прекращения приема золпидема никаких клинически значимых проявлений синдрома отмены или различий в частоте инсомнии, ассоциированной с применением препарата, между группой плацебо и группой золпидема обнаружено не было [38].

Патофизиологические механизмы. Патофизиологический механизм развития инсомнии на фоне синдрома отмены снотворных препаратов изучен недостаточно. Как предполагается, вклад в развитие данного варианта инсомнии могут вносить психосоциальные факторы и поведенческие проблемы [17]. В генетических исследованиях на лабораторных грызунах с целенаправленным «выключением» функции тех или иных генов было продемонстрировано, что общее состояние при отмене золпидема детерминировано специфическим локусом на хромосоме 11, включающим в себя ген *Gabrg2*, который в свою очередь кодирует один из подтипов ГАМК-рецепторов. Этот ген рассматривается как потенциальный кандидат, определяющий фенотипические различия в физиологии седативно-гипнотических зависимостей индивидуума и обуславливающий возможность развития синдрома отмены психотропных препаратов [39]. Принято считать, что инсомния на фоне синдрома отмены снотворных препаратов связана с быстрой элиминацией бензодиазепинов, что приводит к возникновению дефицита угнетающих механизмов в ЦНС [39]. Снотворные средства подавляют REM фазу сна, что впоследствии при их отмене вызывает компенсаторное увеличение представленности данной фазы [17]. Как известно, бензодиазепины улучшают функционирование ГАМК-рецепторов, которые являются частью главной тормозной системы ЦНС. В связи с этим проявления синдрома их отмены можно рассматривать как симптомы дефицита ГАМК [17]. Кроме того, можно предположить, что на протяжении приема снотворных бензодиазепинового ряда (например, диазепам) может происходить ЛИ подавление выработки эндогенных бензодиазепинов [17]. Эта концепция хорошо согласуется с фактом отсутствия синдрома отмены при прекращении приема бензодиазепинов длительного действия (характеризующихся медленной элиминацией) или при постепенном снижении дозы бензодиазепинов короткого действия, что также ослабляет выраженность рикошетных симптомов [17].

Согласно другой гипотезе, инсомния, ассоциированная с синдром отмены снотворных ЛС, связана со снижением экспрессии рецепторов (на которые действовал снотворный препарат) и/или развитием толерантности к их лигандам [17]. Вместе с тем против этой гипотезы выступает тот факт, что выраженность толерантности зависит от длительности приема препарата, которая, однако, не влияет на степень тяжести рикошетной инсомнии. Еще одна гипотеза выдвигает предположение о меньшей потребности пациента в сне после прекращения приема гипнотиков в силу условного феномена «насыщения сном» (т.е. на фоне удовлетворения потребности в сне, достигнутой в результате приема снотворного препарата) [17]. Научные данные подтверждают последнюю гипотезу: показано, что у пациентов с инсомнией, получающих снотворные ЛС, уменьшается выраженность дневной сонливости [17].

Препараты, стимулирующие центральную нервную систему

Препараты, применяемые для лечения гиперсомнии, ассоциированной с нарколепсией, такие как, например, *модафинил* (аналептик, на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) повышают уровень внеклеточного дофамина [17]. Действие модафинила реализуется через переносчики дофамина: как было выявлено в экспериментальных исследованиях, лабораторные животные с делециями гена переносчика дофамина не реагируют на применение модафинила, но гиперчувствительны к стимулирующему пробуждению эффекту кофеина [17]. Препараты, стимулирующие ЦНС, могут быть причиной развития нарушений сна и последующей чрезмерной дневной сонливости – гиперсомнии [17, 22].

При наличии у пациента состояния возбуждения прием *кофеина* в умеренных дозах может вызвать чрезмерное возбуждение, что приводит к длительному периоду бодрст-

вования и нарушениям сна [17]. В клинических исследованиях было обнаружено, что у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, которые получают стимулятор ЦНС метилфенидат, по сравнению с детьми в группе плацебо усиливается инсомния [17]. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании *атомоксетина* у детей с дефицитом внимания и гиперактивности и расстройствами аутистического спектра не было выявлено статистически значимых различий между группами активного лечения и плацебо, включая результаты по Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ; общий балл по 33 пунктам), общее количество часов сна в сутки и общее количество минут бодрствования после начала сна [40]. Это исследование показало, что атомоксетин «нейтрален по отношению ко сну», поэтому авторы считают его использование более предпочтительным, чем других психостимуляторов, в тех случаях, когда у таких пациентов уже появилось нарушение сна [17].

Никотин, вводимый в виде трансдермального пластыря некурящим лицам, может вызвать нарушение архитектуры сна за счет увеличения высвобождения катехоламинов в силу стимуляции центральных никотиновых холинергических путей [17].

Лекарственные средства, применяющиеся при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы

β-адреноблокаторы. ЛИ нарушения сна, включая ЛИ гиперсомнию (дневная сонливость), ассоциированные с применением ББ, зависят от растворимости препаратов этой группы в липидах (липофильности) [17]. Так, *пропранолол*, который является наиболее жирорастворимым (липофильным) препаратом этой группы, вызывает нарушение сна с наибольшей вероятностью, а *атенолол*, водорастворимый ББ (гидрофильный), индуцирует их с наименьшей вероятностью [17].

Блокаторы кальциевых каналов. Точный патофизиологический механизм развития инсомнии на фоне применения *флунаризина*, не известен, но он может быть связан с влиянием этого препарата на дофаминергическую систему [12].

Гиполипидемические препараты. Предполагаемый патофизиологический механизм развития нарушений сна на фоне приема препаратов данной группы связан с различиями в проникновении этих ЛС через ГЭБ, которое, в свою очередь, связано с липофильностью препарата [17]. Однако, имеются сообщения, что *симвастатин*, реже вызывает нарушения сна, чем другие препараты данной группы, что указывает на то, что липофильность сама по себе не является причиной развития этих НР [17].

Другие лекарственные средства

Глюкокортикостероиды. С инсомнией ассоциирован прием *преднизолона* в высоких дозах [17, 18]. Полисомнографические исследования показали, что пероральный прием *дексаметазона* оказывает разрушающее действие на сон, что проявляется увеличением времени бодрствования и 1-й стадии сна и сокращением REM-фазы [17].

Противорвотные препараты. Большинство противорвотных препаратов проникают через ГЭБ барьер и вызывают гиперсомнию, воздействуя на дофаминергическую, гистаминергическую или холинергическую системы [17]. *Гиосцин* (также известный как *скополамин*) — это короткодействующее, но мощное антихолинергическое средство, которое уменьшает фазу быстрого сна, но увеличивает продолжительность 2-ой фазы сна (поверхностный сон) [17]. Фаза быстрого сна увеличивается при отмене препарата. *Долперидон*

не оказывает негативного влияния на сон, поскольку он действует на триггерную зону хеморецепторов за пределами ГЭБ и не вызывает гиперсомнию [17].

Антигистаминные препараты. Гистамин, как нейромедиатор, принимает участие в регуляции сна [17], поэтому антигистаминные препараты влияют на сон. «Старые» антигистаминные препараты, такие как *трипролидин* (антигистаминный препарат с антихолинергическими свойствами), вызывают дневную сонливость (гиперсомнию) [17, 22]. Новые антагонисты гистаминовых H1-рецепторов, такие как терфенадин, либо не проникают через ГЭБ, либо проникают в головной мозг медленно, поэтому они не вызывают сонливость, за исключением случаев применения их в высоких дозах [17].

Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов. Препараты этой группы обладают антихолинергическими свойствами и действуют аналогично естественному нейромедиатору ГАМК, обладая ГАМК-подобными свойствами, что может способствовать появлению НР со стороны ЦНС [17]. Среди антагонистов H2-гистаминовых рецепторов *циметидин* увеличивает продолжительность медленноволнового сна, однако у ранитидина подобные эффекты отсутствуют [17]. Однако имеются сообщения, что на фоне применения *ранитидина* у пациентов развивались нарушения сна, которые исчезали при прекращении приема препарата и повторялись при возобновлении терапии [41].

Препараты для снижения веса. Инсомния является наиболее частой НР препаратов, влияющих на моноаминные системы (*сIBUTРАМИН*, *буПРОПИОН* и *теЗОФЕНЗИН* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ)), хотя они и оказывают некоторое положительное влияние на настроение и тревожность, что является определенными дополнительными преимуществами при лечении пациентов с ожирением [17, 42].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Permpongkosol S.* Iatrogenic disease in the elderly: risk factors, consequences, and prevention / S. Permpongkosol // Clin Interv Aging. – 2011;6:77–82.
2. *Dean G.E.* Impaired Sleep: A Multifaceted Geriatric Syndrome / G.E. Dean, C. Weiss, J.L. Morris, E.R. Chasens // Nurs Clin North Am. – 2017;52(3):387–404.
3. *Inouye S.K.* Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept / S.K. Inouye, S. Studenski, M.E. Tinetti, G. Kuchel // J Am Geriatr Soc. – 2007;55(5):780–91.
4. *Foley D.J.* Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities / D.J. Foley, A.A. Monjan, S.L. Brown [et al.] // Sleep. – 1995;18(6):425–32.
5. *Durmer J.S.* Neurocognitive consequences of sleep deprivation / J.S. Durmer J.S., D.F. Dinges // Semin Neurol. – 2005;25(1):117–29.
6. *Cooke J.R.* Sleep and its disorders in older adults / J.R. Cooke, S. Ancoli-Israel // Psychiatr Clin North Am. – 2006;29(4):1077–93; abstract x-xi. Review.
7. *McCall W.V.* Diagnosis and Management of Insomnia in Older People / W.V. McCall // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005;53(S7):S272–7.
8. *Ancoli-Israel S.* Prevalence and comorbidity of insomnia and effect on functioning in elderly populations / S. Ancoli-Israel, J.R. Cooke // J Am Geriatr Soc. – 2005;53(7 Suppl):S264–71.
9. *Becker N.B.* Depression and sleep quality in older adults: a meta-analysis / N.B. Becker, S.N. Jesus, J. Kadr [et al.] // Psychol Health Med. – 2016;22(8):889–95.
10. *Larsson C.* Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors / C. Larsson, E.E. Hansson, K. Sundquist, U. Jakobsson // Scand J Rheumatol. – 2016;46(4):317–25.
11. *Moran M.* Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease / M. Moran, C.A. Lynch, C. Walsh [et al.] // Sleep Medicine. – 2005;6(4):347–52.
12. *Исаев П.И.* Нарушение сна при болезни Альцгеймера / П.И. Исаев, Н.Н. Яхно // Неврологический журнал. – 2017;22(5):228–336.

13. *Тихомирова О.В.* Диагностика и лечение нарушение сна / учебно-методическое пособие / Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. СПб. : ООО "НПО ПБ АС", 2020. – 52 с.
14. *Петров А.М.* Нейробиология сна: современный взгляд: Учебное пособие / А.М. Петров, А.Р. Гиниатуллин // Казань: КГМУ, 2012. – 109 с.
15. Электронный ресурс. <https://rosssleep.ru/metodicheskie-rekomendatsii/klassifikatsiya-narusheniy-sna/> (дата обращения: 30.12.2022).
16. *Tisdale J.E.* Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management / J.E. Tisdale, D.A. Miller, 3rd Ed. – Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. – 1399 p.
17. *Jain K.K.* Drug-induced Neurological Disorders / K.K. Jain // Fourth Edition. – Springer Nature Switzerland AG, 2021. – 604 p.
18. *Остроумова О.Д.* Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста / О.Д. Остроумова, Р.И. Исаев, А.П. Переверзев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019;119(8):142–52.
19. *Остроумова Т.М.* Лекарственно-индуцированные ночные кошмары / Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.П. Переверзев // Фарматека. – 2019;26(9):35–46.
20. *Остроумова Т.М.* Лекарственно-индуцированный синдром беспокойных ног / Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, Ю.А. Филиппова, В.А. Парфенов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020;120(4):129–35.
21. *Остроумова О.Д.* Влияние лекарственных средств на синдром обструктивного апноэ сна / О.Д. Остроумова, Р.И. Исаев, Ю.В. Котовская, О.Н. Ткачева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2020;120(9–2):46–54.
22. *Остроумова Т.М.* Лекарственно-индуцированная гиперсомния / Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, А.В. Филиппова, Т.Ф. Гусева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021;13(2):117–22.
23. International Classification of Sleep Disorders. American Academy of Sleep Medicine. 3rd ed. Darien, Illinois, 2014.
24. Электронный ресурс. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=71591> (дата обращения: 30.12.2022).
25. *McEntire D.M.* Effect of sedative-hypnotics, anesthetics and analgesics on sleep architecture in obstructive sleep apnea / D.M. McEntire, D.R. Kirkpatrick, M.J. Kerfeld [et al.] // Expert Rev. Clin Pharmacol. – 2014;7(6):787–806.
26. *Linselle M.* Drugs and sleep apnea? A review of the French Pharmacovigilance database / M. Linselle, F. Montastruc, H. Jantzen [et al.] // Therapie. – 2015;70(4):347–50.
27. *Stallman H.M.* Medication induced sleepwalking: a systematic review / H.M. Stallman, M. Kohler, J. White // Sleep Med Rev. – 2018;37:105–13.
28. *Dang A.* Zolpidem induced Nocturnal Sleep-Related Eating Disorder (NSRED) in a male patient / A. Dang, G. Garg, P.V. Rataboli // Int J Eat Disord. – 2009;42(4):385–6.
29. *Yun C.H., Ji K.H.* Zolpidem-induced sleep-related eating disorder / C.H. Yun, K.H. Ji // J Neurol Sci. – 2010;288(1–2):200–1.
30. *Falisi G.* Psychotropic drugs and bruxism / G. Falisi, C. Rastelli, F. Pantì [et al.] // Expert Opin Drug Saf. – 2014;13(10):1319–26.
31. *Uca A.U.* Antidepressant-induced sleep bruxism: prevalence, incidence, and related factors / A.U. Uca, F. Uğuz, H.H. Kozak [et al.] // Clin Neuropharmacol. – 2015;38(6):227–30.
32. *Kierlin L.* Parasomnias and antidepressant therapy: a review of the literature / L. Kierlin, M.R. Littner // Front Psychiatry. – 2011;2:71.
33. *Holshoe J.M.* Antidepressants and sleep: a review / J.M. Holshoe // Perspect Psychiatr Care. – 2009;45(3):191–7.
34. *Wichniak A.* Effects of antidepressants on sleep / A. Wichniak, A. Wierzbicka, M. Wałęcka, W. Jernajczyk // Curr Psychiatry Rep. – 2017;19(9):63.
35. *Lopez M.R.* Insomnia symptoms in South Florida military veterans with epilepsy / M.R. Lopez, J.Y. Cheng, A.M. Kanner [et al.] // Epilepsy Behav. – 2013;27(1):159–64.
36. *Eggert K.* Influence of the nonergot dopamine agonist piribedil on vigilance in patients with Parkinson disease and excessive daytime sleepiness (PiViCog-PD): an 11-week randomized comparison trial against pramipexole and ropinirole / K. Eggert, C. Öhlwein, J. Kassubek [et al.] // Clin Neuropharmacol. – 2014;37(4):116–22.

37. *Fang F.* Antipsychotic drug-induced somnolence: incidence, mechanisms, and management / F. Fang, H. Sun, Z. Wang [et al.] // *CNS Drugs*. – 2016;30(9):845–67.
38. *Roehrs T.A.* Twelve months of nightly zolpidem does not lead to rebound insomnia or withdrawal symptoms: a prospective placebo-controlled study / T.A. Roehrs, S. Randall, E. Harris [et al.] // *J Psychopharmacol*. – 2012;26(8):1088–95.
39. *Hood H.M.* Fine mapping of a sedative-hypnotic drug withdrawal locus on mouse chromosome 11 / H.M. Hood, P. Metten, J.C. Crabbe, K.J. Buck // *Genes Brain Behav*. – 2006;5(1):1–10.
40. *Hollway J.A.* Atomoxetine, parent training, and their effects on sleep in youth with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder / J.A. Hollway, M. Mendoza-Burcham, R. Andridge [et al.] // *J Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2018;28(2):130–5.
41. *Werbel T.* Ranitidine-associated sleep disturbance: case report and review of H2 antihistaminerelated central nervous system adverse effects / T. Werbel, P.R. Cohen // *Cureus*. – 2018;10(4):e2414.
42. *Nathan P.J.* Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs / P.J. Nathan, B.V. O'Neill, A. Napolitano, E.T. Bullmore // *CNS Neurosci Ther*. – 2011;17(5):490–505.