

Глава 75.1

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ИНСОМНИЯ

Инсомния — это клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида [1]. Также используется и термин «бессонница» [2], ряд ведущих российских специалистов в области нарушений сна считают его более предпочтительным, чем термин «инсомния», в том числе и потому, что он понятен пациенту [2]. Общеизвестное отечественное определение бессонницы отсутствует [2].

Периодически испытывают бессонницу (инсомнию) около трети взрослых людей, около 10–15% — страдают хронической бессонницей [2–6]. Так, в США инсомнией страдает около трети взрослого населения, и примерно в половине случаев она оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни людей [7]. Распространенность инсомнии существенно возрастает в старших возрастных группах: по данным ряда эпидемиологических исследований неудовлетворенность сном отмечается у 25% мужчин и 50% женщин пожилого возраста; более 25% пациентов регулярно или часто употребляют снотворные средства [3, 8].

Инсомния приводит к снижению дневной активности, нарушению памяти и внимания [9]. У пациентов с психической патологией и соматическими заболеваниями усугубляется течение основной болезни [9]. Инсомния может стать причиной замедленной реакции, что особенно опасно для водителей и работников, обслуживающих промышленные станки [9].

Одной из причин инсомнии является применение некоторых ЛС, в таком случае ее называют ЛИ [7, 10, 11]. На сегодняшний день по данным литературы можно выделить большое количество различных групп препаратов, индуцирующих инсомнию, среди которых антидепрессанты, антипсихотики, противосудорожные препараты, противопаркинсонические средства, ЛС, применяющиеся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, и некоторые другие (табл. 75.1.1) [7, 10–30].

Проблема ЛИ инсомнии многогранна, в данной главе мы не будем касаться проблемы инсомнии, связанной с синдромом «рикошета» или синдромом отмены, наше внимание будет сосредоточено на обзоре имеющихся литературных данных, посвященных ЛИ инсомнии, ассоциированной с приемом различных ЛС.

Таблица 75.1.1

Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной инсомнии [7, 10–30]

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Нейротропные ЛС			
Антидепрессанты			
Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)			
Изокарбосазид*	4–6%	Снижение уровня норадреналина, серотонина и дофамина посредством ингибирования МАО	А
Селегилин	12%		А
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (17%; А)			
Пароксетин	8–14%	Торможение обратного захвата серотонина	А
Сертралин	7–28% (максимальная частота – при лечении компульсивно-обсессивного расстройства)		А
Флувоксамин	10–31,3% (максимальная частота – при лечении компульсивно-обсессивного расстройства)		А
Флуоксетин (более высокая вероятность при приеме более 40 мг)	5–20%		А
Циталопрам	<2%		А
Эсциталопрам	4,9–36%		А
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) (13%; А)			
Венлафаксин	8–24%	Торможение обратного захвата серотонина и норадреналина	А
Десвенлафаксин*	9–15%		А
Дулоксетин	5–11%		А

Продолжение табл. 75.1.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Трициклические антидепрессанты – активирующие (дезипрамин, нортриптилин)	Нет данных	Ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина, антагонизм Н1	С
Ингибиторы обратного захвата норадреналина			
Ребоксетин	~7%	Ингибирование обратного захвата норадреналина	А
Другие антидепрессанты			
Бупропион	11–20%	Ингибирование обратного захвата дофамина и норадреналина	А
Вилазодон	2%	Ингибирование захвата серотонина нейронами ЦНС, частичный агонизм в отношении рецепторов серотонина 5-НТ1А	А
Нефазодон*	9%	Антагонизм в отношении серотониновых рецепторов 5-НТ2А и 5-НТ2С, слабое ингибирование обратного захвата серотонина, норэпинефрина и дофамина	А
Антипсихотики (нейролептики)			
Типичные антипсихотики (нейролептики)			
Галоперидол	25%	Антагонизм в отношении D2-рецепторов, антагонизм в отношении Н1-рецепторов, антихолинергическая активность	В
Тиоридазин	Около 25%	Антагонизм в отношении D2-рецепторов, антагонизм в отношении Н1-рецепторов, агонизм в отношении серотониновых рецепторов	В
Тиотиксен	Нет данных	Антагонизм в отношении D2-рецепторов, антагонизм в отношении Н1-рецепторов, антихолинергическая активность	В
Флупентиксол	9% (в дозе ≥3 мг/сут)	Антагонизм в отношении D2-рецепторов, антихолинергическая активность	В

Продолжение табл. 75.1.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Атипичные антипсихотики (нейролептики)			
Азенапин	6–>10%	Антагонизм в отношении D2-рецепторов, антагонизм в отношении H1 рецепторов, агонизм в отношении серотониновых рецепторов	А
Арипипразол	18–25%; 42% (в дозе 15 мг)		А
Зипрасидон	9%		В
Кветиапин	9%		В
Луразидон	10%		А
Оланзапин	18%		В
Палиперидон	17,9%		В
Рisperидон	17%; 22,6% (таблетки с пролонгированным высвобождением)		В
Противоэпилептические средства			
Ламотриджин	6,9–40%	Прямой механизм – снижение возбудимости нейронов и нарушение архитектуры сна; косвенный механизм – угнетение эпилептической активности, которая находится в реципрокных взаимоотношениях с нормальной физиологией сна	В
Леветирацетам	7,5%		В
Топирамат	9% (при средней дозировке 300 мг/сут)		В
Фенитоин	Нет данных		С
Противопаркинсонические средства (высокие дозы)			
Амантадин	14%	Агонизм в отношении дофамина ввиду подавления его обратного захвата на пресинаптической мембране, а также антихолинергический эффект с угнетением REM-сна	В
Леводопа + карбидопа	75%	Агонизм дофаминовых рецепторов	В

Продолжение табл. 75.1.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Селегилин	10–32%	Необратимое ингибирование MAO (преимущественно связывает MAO B), повышение в ЦНС концентрации дофамина и устранение его дефицита в экстрапирамидной системе	B
Стимуляторы ЦНС			
Кофеин	Нет данных (часто)	Перевозбуждение и продление периода бодрствования	B
Метилфенидат*	22–30,6%	Интенсификация норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии	A
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы			
Галантамин	Нет данных	Нарушение архитектуры сна с увеличением количества REM-фаз, вероятно, за счет стимуляции холинергических нейронов педункулопонтинного ядра	B
Донепезил	Нет данных		B
ЛС для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы			
β-адреноблокаторы			
Неселективные β-адреноблокаторы (8,1%; B)			
Пропранолол	5,5–9,1%	Блокада β-адренорецепторов и серотониновых рецепторов, ингибирование продукции мелатонина в шишковидной железе через ее симпатический путь иннервации	B

Продолжение табл. 75.1.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Селективные β1-адреноблокаторы (3,9%; В)			
Атенолол	4,2%	Блокада β -адренорецепторов и серотониновых рецепторов, ингибирование продукции мелатонина в шишковидной железе через ее симпатический путь иннервации	В
Бисопролол	3,1%		В
Метопролол	6,9%		В
Другие β-адреноблокаторы			
Ацебутолол	Нет данных; умеренный риск возникновения инсомнии среди β -адреноблокаторов	Блокада β -адренорецепторов и серотониновых рецепторов, ингибирование продукции мелатонина в шишковидной железе через ее симпатический путь иннервации	В
Бетаксолол			В
Надолол			В
Пиндолол			В
Соталол			С
Тимолол	С		
Блокаторы α- и β-адренорецепторов и ЛС, воздействующие на α-адренорецепторы			
Карведилол	6,1%	Антагонизм в отношении α 1-, β -адренорецепторов и серотониновых рецепторов, супрессия выработки мелатонина в шишковидной железе через ее симпатический путь иннервации	В
Лабеталол*	8,3%		В
Празозин (малые дозы)	Нет данных		С
Агонисты α2-адренорецепторов	30–75%	Агонизм в отношении α 2-адренорецепторов	В
Клонидин	Нет данных		С
Метилдопа	Нет данных		С
Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы			
Ингибиторы АПФ	Нет данных	Косвенно: индукция ЛИ кашля	В
Лозартан	0,045–0,12%	Не известен	В
Спироприл (6 мг)	3%	Косвенно: индукция ЛИ кашля	А

Продолжение табл. 75.1.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Диуретики			
Петлевые диуретики	Нет данных	Учащение ночного мочеиспускания и, тем самым, фрагментация сна	В
Глюкокортикостероиды			
Дексаметазон	Нет данных	Множественные эффекты на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему; снижение высвобождения кортикотропин-рилизинг гормона, который активирует голубое пятно и посредством этого симпатическую нервную систему, что в конечном итоге приводит к увеличению уровня бодрствования	В
Преднизолон	50–53%		А
Преднизон	27%		В
Противоастматические средства			
Сальбутерол (альбутерол)	15% (13,3% при применении в низких дозах и 16,7% при применении в высоких дозах)	Активация на уровне ЦНС	А
Теофиллин	1,75%	Антагонизм в отношении аденозиновых рецепторов; косвенно: появление/усиление гастроэзофагиального рефлюкса	А
Антигистаминные средства			
Лоратадин (при применении вместе с псевдоэфедрином)	30% (против 20% в группе плацебо)	Не известен	А
Противоглистные средства			
Албендазол	1,2%	Не известен	В

Продолжение табл. 75.1.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Антиретровирусные препараты			
Эфавиренз	Нет данных	Не известен	В
Эмтрицитабин (в составе комбинированной терапии)	5–16%	Не известен	В
Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства			
Антипротозойное средство Атовакуон* в комбинации с прогунилом	5,2%	Не известен	В
Противотуберкулезные средства	Нет данных	Не известен	В
Хинолоны/фторхинолоны			
Гатифлоксацин	Нет данных	Взаимодействие с ГАМК-рецепторами, нарушение процесса их нормального взаимодействия со своим естественным лигандом (ГАМК), активация NMDA- и аденозиновых рецепторов, совокупным итогом чего служит возбуждение ЦНС	С
Гемифлоксацин	Нет данных		С
Моксифлоксацин	Нет данных		С
Спарфлоксацин	1,5%		А
Антибиотики			
Даптомицин	9%	Не известен	А
НПВС			
Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (рофекоксиб, целекоксиб)	Нет данных	Точно не установлены; возможные механизмы связаны с прямыми и непрямыми последствиями ингибирования синтеза простагландинов, в том числе простагландина D2, снижением секреции мелатонина, и изменением температуры тела	С
Препараты для снижения веса			
Бупропион	6,4–20%	Подавление обратного захвата норадреналина и дофамина	А

Продолжение табл. 75.1.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Сибутрамин	0,7%	Подавление обратного захвата норадреналина, серотонина и отчасти дофамина	В
Тезофензин*	3,8–12,0–26,5% при применении в дозе 0,25 мг – 0,5 мг – 1,0 мг соответственно	Подавление обратного захвата норадреналина, серотонина и отчасти дофамина	А
Антимускариновые препараты (М-холинолитики), применяемые для лечения гиперактивного мочевого пузыря			
Оксибутинин	<1% (0,09% по данным метаанализа)	Вероятно, за счет подавления центрального седативного эффекта ацетилхолина	В
Солифенацин	<1% (0,48% по данным метаанализа)		В
Толтеродин	<1% (0,21% по данным метаанализа)		В
Фезотеродин	<1% (0,67% по данным метаанализа)		В
Другие ЛС			
Анаболические стероиды (при злоупотреблении)	Нет данных	Стимуляция ЦНС, состояние эйфории	–
БКК Флунаризин	Нет данных	Не известен; возможно, влияние на дофаминергическую систему	С
Иммунодепрессанты Инфликсимаб	Нет данных	Вероятно, за счет прямого влияния на фактор некроза опухоли альфа, который принимает участие в регуляции сна и ассоциируется с седацией	С

Окончание табл. 75.1.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Опиоиды, их аналоги и антагонисты Налмефен	21–29%	Вероятно, связан с модуляцией активности опиоидных рецепторов, ГАМКергической и аденозиновой нейротрансмиттерной систем	В
Противокашлевые средства Декстрометорфан	Нет данных	Агонизм в отношении μ - и κ -опиоидных рецепторов, косвенное воздействия на ГАМКергические каналы, и другие системы нейромедиаторов, такие как аденозин (воздействие на доступность аденозина в участках, которые имеют важное значение для фаз медленного и быстрого сна)	С
Средства для лечения никотиновой зависимости Никотин	Нет данных	Увеличение выработки катехоламинов за счет стимуляции центральных никотиновых холинергических путей	В

Примечания: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, ЛИ – лекарственно-индуцированный, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), MAO – моноаминоксидаза, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ЦНС – центральная нервная система, ЦОГ – циклооксигеназа, 5-НТ – 5-hydroxytryptamine, or serotonin (*русск.:* 5-гидрокситриптамин, *син.:* серотонин), ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, NMDA – N-methyl-D-aspartate (*русск.:* N-метил-D-аспартат).

* – на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ.

Уровень доказательности [7]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные одного или нескольких нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о клиническом(-их) случае(-ях) или серии клинических случаев.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Точная частота ЛИ инсомнии в настоящее время не установлена. По имеющимся данным на долю приема веществ (кофеин, алкоголь) и ЛС приходится 5–10% от всех вторичных бессонниц [2]. В последние годы по данным специально проведенных исследований наблюдается тенденция к увеличению количества пациентов, принимающих ЛС, индуцирующие инсомнию. Так, в 2020 г. были опубликованы результаты анализа репрезентативной выборки взрослых лиц (США) the 1999–2016 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) [31]. В результате было установлено, что в период с 1999 по 2016 гг. количество взрослых пациентов, принимающих одно ЛС с НР в виде инсомнии, увеличилось с 10,5% до 17,4%, (относительное увеличение на 65,7%; $p < 0,001$), а количество взрослых пациентов, принимающих одновременно ≥ 2 ЛС с НР в виде инсомнии – с 2,8% в 1999 до 7,4% в 2016 г., т.е. на 164% (!) ($p < 0,001$). Сходные результаты были получены и после поправки на возраст и пол пациентов. По сравнению с пациентами, которые не принимали ЛС, среди НР которых присутствует инсомния, пациенты, получающие подобные ЛС, статистически значимо чаще предъявляли жалобы на бессонницу (ОШ 1,78 (95% ДИ: 1,22–2,60)), дневную сонливость (ОШ 1,73 (95% ДИ: 1,16–2,60)) и на снижение работоспособности на протяжении как минимум двух дней из-за сонливости или усталости (ОШ 1,96 (95% ДИ: 1,28–3,00)) [31].

Лучше, хотя и также недостаточно, изучена частота инсомнии на фоне применения ряда нейротропных препаратов – антидепрессантов, антипсихотиков, стимуляторов ЦНС (см. табл. 75.1.1). С другой стороны, частота развития инсомнии на фоне многих конкретных ЛС не известна, в том числе и потому, что специальные исследования, посвященные данному вопросу, отсутствуют, а в научной литературе имеются лишь описания отдельных клинических случаев [11]. Частота инсомнии на фоне приема отдельных групп ЛС/конкретных ЛС представлена в таблице 75.1.1.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

В патогенезе ЛИ инсомнии можно выделить ряд патофизиологических механизмов, которые тесно взаимосвязаны и нередко неразделимы между собой [15].

Центральным патофизиологическим механизмом ЛИ инсомнии является воздействие ЛС на те или иные нейротрансмиттерные системы и рецепторный аппарат на уровне ЦНС, причем этот эффект напрямую зависит от способности препарата проникать через ГЭБ барьер и его липофильности – чем она выше, тем более выражена аффинность к тканям [15, 26]. Среди нейромедиаторов важную роль в контроле и регуляции сна и бодрствования играют моноамины (норадреналин, серотонин, ацетилхолин, дофамин, гистамин), ГАМК и аденозин (производное пурина) [26]. Хорошо известно, что широкий спектр ЛС воздействует по крайней мере на одну из этих систем, а в ряде случаев в качестве мишени препарата выступают сразу несколько нейротрансмиттеров. Примерами таких ЛС являются противозипелгитические средства, антидепрессанты, ГКС и вещества, оказывающие стимулирующий эффект на ЦНС, в частности кофеин и амфетамин. Точный патофизиологический механизм развития инсомнии на фоне введения кофеина до конца не выяснен. Однако считается, что при уровнях в крови, достигаемых при обычном потреблении, кофеин оказывает подобный эффект за счет антагонизма в отношении центральных рецепторов, таким образом, он уменьшает физиологическую сонливость и повышает остроту внимания [26]. В отличие от кофеина, метамфетамин (на момент под-

готовки материала не зарегистрирован в РФ) и метилфенидат (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) способствуют развитию инсомнии за счет усиления дофаминергической и норадренергической нейротрансмиссии, тем самым усиливая выраженность состояния бодрствования [26]. Антидепрессанты могут ухудшать качество сна преимущественно за счет активации серотонинергических 5-HT₂-рецепторов и интенсификации норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии [14]. К таким препаратам относятся СИОЗСиН, ингибиторы обратного захвата норадреналина, норадреналина и дофамина, ингибиторы МАО и ряд стимулирующих ТЦА [14].

В регуляции циркадного ритма и поддержании физиологии сна важнейшее значение также принадлежит мелатонину, являющемуся основным гормоном эпифиза, а ЛС на его основе на сегодняшний день применяются для лечения инсомнии [15]. Имеются данные, что ряд препаратов, в частности ББ и НПВС могут нарушать продукцию указанного гормона и тем самым вызывать ЛИ инсомнию [14]. ББ подавляют выработку мелатонина посредством угнетения симпатических влияний на уровне эпифиза [32–34]. Поскольку эпифиз находится вне пределов ГЭБ, то на него способны воздействовать как липофильные (например, пропранолол), так и гидрофильные (например, атенолол) представители класса ББ и тем самым нарушать образование мелатонина, что приводит к дисрегуляции циркадной стимуляции инициации процесса сна и, собственно, инсомнии [35]. В исследовании на здоровых добровольцах было продемонстрировано, что при наличии инсомнии, ассоциированной с приемом ББ, дополнительное назначение мелатонина способствует нормализации сна [14]. Аналогичные результаты получены среди пациентов с АГ, длительно принимавших ББ: включение в терапию препаратов мелатонина сопровождалось улучшением качества сна [14].

Помимо различных нейромедиаторов и гормонов в физиологии сна и регуляции циклов сон–бодрствование важное значение имеют ПГ, в особенности ПГ D₂ [14]. В крови уровень ПГ D₂ возрастает пропорционально увеличению продолжительности бодрствования, он, вероятно, участвует в инициации сна [37]. В связи с этим предполагается, что еще одним возможным патофизиологическим механизмом нарушения сна при приеме НПВС (помимо влияния на баланс мелатонина) является ингибирование синтеза ПГ, в том числе ПГ D₂ [37, 38].

ЛИ инсомния может представлять собой часть синдрома отмены того или иного психотропного препарата (например, бензодиазепинов) [15, 26]. В общем, для того, чтобы ЛС имело возможность вызывать рикошетную инсомнию, одним из аспектов его фармакологического эффекта должно являться изменение архитектуры сна, как правило, в виде подавления той или иной его фазы [26]. Так, например, ингибиторы МАО и опиоидные анальгетики подавляют REM-фазу сна (*англ.*: rapid eye movement, *русск.*: быстрые движения глазных яблок), а на фоне их отмены происходит рикошетное увеличение представленности данной фазы с нарушением физиологического паттерна сна [15, 26].

ЛИ изменения структуры сна могут в итоге приводить к появлению типичных жалоб пациентов, например, на усталость, ощущение того, что «не выспался» — такая ситуация нередко возникает при использовании препаратов, подавляющих, наоборот, фазу медленноволнового сна [15, 26].

ЛС могут вызывать инсомнию за счет индукции периферического нейрогормонального дисбаланса, который в конечном счете вызывает дисрегуляцию на уровне ЦНС. Так, известно, что нарушение функции надпочечников ведет к патологическим сдвигам в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением секреции катехоламинов, гиперсимпатикотонии, в конечном счете сопровождающейся инсомнией [15]. Такие патофизиологические механизмы лежат в основе развития инсомнии на фоне применения ГКС [15]. В целом ГКС влияют на физиологию сна сразу на нескольких уровнях нервной си-

стемы, что связано с широкой представленностью их рецепторов в ЦНС, включая области, контролирующие сон [39–41]. Так, ГКС подавляют высвобождение кортикотропин-рилизинг гормона через петлю обратной связи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [14]. Кортикотропин-рилизинг гормон активирует взаимодействие между норадреналином и голубым пятном, тем самым повышая уровень бодрствования [14]. В свою очередь, при уменьшении содержания кортикотропин-рилизинг гормона снижается выраженность процессов, поддерживающих бодрствование, и стимулируется медленноволновой сон [42].

ГКС, в частности дексаметазон, имеют еще один потенциальный патофизиологический механизм влияния на сон, который опосредован провоспалительными цитокинами [14]. Так, ФНО- α , ИЛ 1 и 6 играют важную роль в регуляции сна и ассоциируются с дневной сонливостью [30], и, влияя на их уровень, ГКС могут косвенно модулировать сон.

Кроме того, способствовать развитию инсомнии могут НР, сопровождающиеся разного рода субъективными неприятными и оказывающими раздражающий эффект ощущениями, что также ведет к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и служит дополнительным триггером инсомнии (например, кашель на фоне применения ингибиторов АПФ, ноктурия при приеме диуретиков в вечернее время) [14]. Аналогичным образом предрасполагать к инсомнии могут неврологические и прямые психотропные эффекты ЛС, имеющие раздражающий характер, например, головные боли, непосредственное изменение эмоционального фона в виде беспокойства и тревожности [14, 15]. Это касается гипнотиков, которые способствуют формированию раздражительности, и многих психоактивных препаратов, вызывающих аномальную двигательную активность в течение сна [43, 44]. В дополнение к этому считается, что к инсомнии могут вести и ЛИ парасомнии такие как снохождение, сноговорение, бруксизм во сне, энурез, ужасы сна и др. [15]. Наконец, предрасполагать к инсомнии способны ЛС, усугубляющие выраженность синдрома обструктивного апноэ сна, в частности опиоидные анальгетики, препараты для наркоза, а также алкоголь [15].

ФАКТОРЫ РИСКА

По данным литературы можно выделить следующие потенциальные факторы риска ЛИ инсомнии: пожилой возраст, женский пол, раса и этническая принадлежность, некоторые сопутствующие заболевания, прием ≥ 2 ЛС, оказывающим влияние на ЦНС, лекарственное взаимодействие, а также наличие у пациента предшествующей инсомнии вследствие других, не ассоциированных с приемом ЛС, причин [7, 10, 11, 15].

Пожилой возраст увеличивает риск ЛИ инсомнии в связи с частой ассоциацией с полиморбидностью и наличием большей вероятности назначения препаратов, нарушающих сон. Также известно, что у пожилых людей уровень выработки мелатонина ниже, чем у более молодых, и они более чувствительны к фармакологическому действию таких ЛС, как антидепрессанты, антипсихотики, антигистаминные средства [21]. Женский пол является фактором риска инсомнии в целом, поэтому также рассматривается и как фактор, потенциально ассоциированный с ЛИ инсомнией [7, 10, 11, 15]. Факторы риска ЛИ инсомнии, ассоциированные с применением конкретных ЛС, включают химическую структуру препарата, его фармакологические механизмы действия, а также дозу ЛС [14]. Показано, что в некоторых случаях ЛИ инсомния может возникать только при использовании определенной дозировки ЛС, например, это характерно для ряда препаратов из группы ББ [7, 10, 11, 15]. Риск развития ЛИ инсомнии повышен также у пациентов с ранее существовавшей инсомнией вследствие других причин [10, 11].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина

Считается, что клинические проявления ЛИ инсомнии аналогичны тем, что имеют место при инсомнии, возникшей вследствие других причин [10, 11].

В клинической картине инсомнии выделяют 3 группы симптомов, которые могут наблюдаться в различных сочетаниях: пресомнические нарушения — трудности засыпания, страх постели; интрасомнические расстройства — частые пробуждения после которых пациент не может заснуть; постсомнические расстройства — раннее окончательное пробуждение [9]; они могут проявляться по отдельности и в совокупности; все 3 вида нарушений одновременно наблюдаются лишь у 20% пациентов среднего возраста и у 36% пожилых больных инсомнией [9].

Стандартный опрос пациента с инсомнией должен включать следующие вопросы [2]:

1. Какие нарушения сна преобладают: трудности с засыпанием, нарушение поддержания сна, ранние пробуждения с невозможностью повторного засыпания?
2. Как долго отмечаются Ваши жалобы? (определение острой и хронической (>30 дней) бессонницы)?
3. Как часто они Вас беспокоят (каждую ночь, несколько раз в неделю, несколько раз в месяц)?
4. Насколько нарушения сна ухудшают Вашу дневную активность? Беспокоит ли Вас дневная сонливость?
5. Часто ли Вы меняете часовые пояса (перелеты)? Имеется ли у Вас сменный график работы? Соблюдаете ли Вы регулярное время отхода ко сну и подъема?
6. Говорили ли Вам, что Вы храпите? Говорили ли Вам, что у Вас бывают остановки дыхания во сне?
7. Отмечаются ли у Вас неприятные ощущения в ногах в покое, вынуждающие шевелить ногами? (*Дифференциальный диагноз с синдромом беспокойных ног*).
8. Отмечает ли Ваш партнер по кровати, что у Вас дергаются или шевелятся ноги во сне? (*дифференциальный диагноз с синдромом периодических движений конечностей во сне*).
9. Отмечается ли у Вас беспокойство, чувство страха, тревожность, внутренняя напряженность? (*Выявление/исключение тревожных состояний как причины инсомнии или как коморбидного заболевания*).
10. Отмечается ли у Вас апатия, отсутствие положительных эмоций, подавленность настроения, упадок сил? (*Выявление/исключение депрессивного состояния как причины инсомнии или как коморбидного заболевания*).
11. Потребляете ли Вы и в каких дозах алкоголь, кофе, чай, тонизирующие напитки? Курите ли Вы?
12. Какие препараты Вы регулярно принимаете (например, стимулирующие антидепрессанты, ГКС, деконгестанты, ББ)? (*Примечание: рекомендуется сбор фармакологического анамнеза проводить по специальному алгоритму — см. ниже, подраздел «Диагностика» данной главы*).
13. Какие методы лечения бессонницы Вы применяли, и каков был их эффект?
14. Приходится ли Вам по утрам регулярно управлять автомобилем или опасными механизмами?

Проводится уточнение частоты проявления симптомов нарушения сна (сколько раз в неделю, сколько раз в течение ночи), когда каждый из симптомов проявился, какая дина-

мика каждого симптома отмечалась в течение времени заболевания [45]. Затем уточняется наличие проявлений нарушений дневного бодрствования. Также производится уточнение времени начала и динамики этих проявлений. Пациента расспрашивают о том, как именно он ведет себя во время проявления симптомов нарушений сна: лежит ли в постели, встает для мочеиспускания, встает почитать вне постели и т.д. [45].

Отдельно проводится уточнение возможностей пациента обеспечивать достаточное количество времени и соответствующие условия для своего сна [45]. Определяется привычное время укладывания в постель и подъема утром для рабочих и выходных дней (для работающих пациентов). Производится определение привычек сна пациента и соблюдение им правил гигиены сна: умственной и физической деятельности в вечерние часы, привычка перекусывать, курить перед сном. Отдельно обсуждается обстановка в месте для сна: уровень освещенности, шума, комфортность постели, особенности поведения соседа по койке (например, храпит ли) [45]. Важным является, чем занимается пациент после отхода ко сну: читает ли в постели, смотрит телевизионные программы или слушает радио. Обсуждается обычное поведение пациента, в ночное время, когда он просыпается ночью – смотрит ли он на часы, сколько раз встает для мочеиспускания, принимает ли пищу во время таких пробуждений [45].

В отношении утреннего времени следует учитывать, встает ли пациент по сигналу будильника или самостоятельно. В дневное время важным является учет наличия дневных укладываний, продолжительность сна в этот период и наличие освежающего эффекта после них [45].

Также необходимо определить способы, которыми пациент пытается справиться с возникающими у него нарушениями сна: увеличение уровня физической активности днем, ограничение нагрузок к вечеру, использование ушных вкладышей и т.д. [45]. Также уточняются особенности повседневной бытовой и профессиональной активности пациента: меняется ли рабочее расписание, как часто приходится работать по ночам, приходится ли совершать перелеты со сменой часовых поясов и как быстро удается приспосабливаться к новым условиям [45].

Отдельно обсуждается применение лекарственных препаратов и их эффект на имеющиеся нарушения ночного сна и состояния больного в бодрствовании [45].

Кроме того, необходимо задать вопросы, касающиеся возможного наличия признаков других нарушений сна (см. выше).

Пациент опрашивается на предмет наличия нарушений сна у родственников. Это оказывается необходимым в связи с тем, что семейные факторы оказываются ответственными за 37,2% случаев возникновения расстройств сна, связанных со стрессом [45].

Дополнительные исследования. Для уточнения характера жалоб больного, его привычек и особенностей сна ему рекомендуется в течение 1–2 недель заполнять *дневник сна* (уровень рекомендаций ПВ). Установленной формы этого документа нет, в нем должны присутствовать, как минимум, следующие показатели: время укладывания в постель, время выключения света (поскольку оно может не совпадать со временем укладывания), продолжительность засыпания, число пробуждений, продолжительность каждого пробуждения, время окончательного пробуждения, количество дневных укладываний, продолжительность дневных укладываний, время, проведенное в постели, общее время сна, время бодрствования в период сна (от окончательного утреннего пробуждения), эффективность сна (общее время сна / время после выключения света $\times 100\%$) [45, 46].

Более точным методом оценки показателей сна, не зависящим от представлений пациента, является метод *актиграфии* (уровень рекомендаций ПВ). Прибор для актиграфии – актиграф, представляет собой носимый на руке датчик, регистрирующий

двигательную активность и уровень освещений. Используемый в нем алгоритм обработки информации позволяет с точностью до 90% (у здоровых людей) определять общее время сна и с меньшей точностью – другие параметры [45]. Проведение актиграфии для уточнения характера нарушений сна при инсомнии не является обязательным, однако она может быть более полезной при оценке эффекта лечения (уровень международных рекомендаций – рекомендованный) [45].

Ночное полисомнографическое исследование (полисомнография) не показано для подтверждения диагноза хронической инсомнии. Оно необходимо для исключения наличия других нарушений сна, которые могут вызывать симптомы инсомнии (различные синдромы апноэ сна, синдром беспокойных ног и др.). Объективное определение особенностей ночного сна может оказаться полезным для повышения эффективности когнитивно-поведенческой терапии инсомнии в плане борьбы с дисфункциональными убеждениями у пациентов с таким клиническим ее подтипом как псевдоинсомния [45, 46].

При инсомнии применяют *специфические опросники*, нацеленные на выявление характерных изменений сна или дисфункциональных представлений о нем. Наиболее распространенными являются следующие:

- Питтсбургский опросник сна (опросник по качеству сна Питтсбургского университета – официальное название правообладателя; *англ.*: The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)). Анкета состоит из 24 вопросов, заполняется пациентом. Применяется для оценки качества ночного сна. Существует русскоязычная, одобренная правообладателем версия, не валидизированная на отечественной популяции [47].
- Индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI). Представляет собой анкету из 7 вопросов, заполняется пациентом и оценивает выраженность симптомов инсомнии. Также она используется для оценки динамики состояния в ходе лечения. Существует русскоязычная, одобренная правообладателем версия, не валидизированная на отечественной популяции [48].

Диагностика

Для постановки диагноза инсомнии должны выполняться все критерии [49]:

А. Пациент или его родители, или наблюдатель отмечают одно или более из следующего [49]:

1. Трудности инициации сна.
2. Трудности поддержания сна.
3. Пробуждение раньше желаемого времени.
4. Сопrotивление укладыванию спать в установленное время.*
5. Трудности спать без участия родителя или другого человека.*

В. Пациент или его родители, или наблюдатель отмечают одно или более из следующих проблем, обусловленных нарушением ночного сна [49]:

1. Усталость/недомогание.
2. Нарушение внимания, сосредоточения или запоминания.
3. Нарушение социального, семейного, производственного или учебного функционирования.
4. Расстройство настроения/раздражительность.
5. Дневная сонливость.
6. Проблемы с поведением (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия).
7. Снижение мотивации/энергичности/инициативности.

8. Подверженность ошибкам и несчастным случаям.
9. Беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им.
- С. Эти жалобы на сон/бодрствование не объясняются недостаточными возможностями (т.е. имеется достаточное для сна время) или условиями (т.е. окружение достаточно безопасное, затемненное, тихое и комфортное) для сна [49].
- D. Нарушение сна и связанные с ним дневные симптомы случаются не менее чем 3 раза в неделю [49].
- E. Проблемы сна/бодрствования не объясняются наличием другого расстройства сна [49].
 - * – применяется для постановки диагноза инсомнии у детей.

В диагностике именно ЛИ генеза любых клинических проявлений инсомнии основополагающим моментом является выявление причинно-следственной связи между приемом (или отменой) подозреваемого препарата-индуктора и возникновением этих симптомов, с этой целью рекомендуется использовать шкалу (алгоритм) Наранжо (подробно представлен в главе 3, том I настоящей монографии) [50, 51]. Для правильной оценки причинно-следственных взаимосвязей между приемом (отменой) препарата-индуктора и развитием инсомнии необходимо очень тщательно и детально оценить фармакологический анамнез, для этого лучше использовать специально разработанные алгоритмы (алгоритм сбора фармакологического анамнеза детально представлен в главе 3, том I настоящей монографии [51]) [7, 52].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с другими причинами инсомнии, не связанными с приемом ЛС. Дифференциальный диагноз зависит от наличия у пациентов пре-, интра- и постсомнических расстройств, а также от длительности инсомнии [2].

При наличии у пациента пресомнических расстройств (нарушения засыпания), дифференциальный диагноз проводится с синдромом задержки фазы сна, сменой часовых поясов (перелеты на восток), тревожными расстройствами, синдромом беспокойных ног и др. [2]. При интрасомнических расстройствах (нарушение поддержания сна) необходимо исключить наличие синдрома обструктивного апноэ сна, синдрома беспокойных ног, болевых синдромов (в том числе хронических) [2]. При постсомнических расстройствах (ранние пробуждения с невозможностью повторного засыпания) дифференциальный диагноз проводится с депрессией, синдромом раннего наступления фазы сна, смена часовых поясов (перелеты на запад), алкогольной зависимостью [2].

При эпизодической инсомнии (длительность до 1 недели) необходимо в первую очередь исключить острый стресс, острое соматическое заболевание, синдром смены часовых поясов как причины инсомнии; при кратковременной инсомнии (длительность 1–4 недели) – продолжающийся стресс, хронизацию острой инсомнии (за счет присоединения условно-рефлекторного компонента), дебют хронического, в том числе соматического заболевания [2]. При хронической инсомнии (более 4 недель) дифференциальный диагноз прежде всего следует проводить с хроническими психическими и соматическими заболеваниями как причиной вторичной инсомнии (всего существует около 50 причин вторичной бессонницы – см. табл. 75.1.2) [2, 53], другими расстройствами сна (синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног), злоупотреблением алкоголем и психоактивными веществами.

Таблица 75.1.2

Частые причины вторичной инсомнии [2, 53]

Группа заболеваний/ состояний	Примеры заболеваний/состояний
Неврологические	Инсульт, деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, судорожные синдромы, головная боль, травмы головного мозга, периферическая невропатия, хронические болевые синдромы, нейромышечные заболевания
Психические	Депрессия, биполярное расстройство, дистимия, тревожное состояние, паническое расстройство, посттравматическое расстройство, острый стресс, шизофрения, шизоаффективное расстройство
Сердечно-сосудистые	Артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца (стенокардия и др.), застойная сердечная недостаточность (острая и хроническая), нарушения ритма и проводимости (в том числе фибрилляция предсердий)
Легочные	Хроническая обструктивная болезнь легких, эмфизема легких, бронхиальная астма, ларингоспазм
Костно-мышечные	Ревматоидный артрит, подагра, остеоартроз, фибромиалгия, синдром Шегрена, дорсопатии
Желудочно-кишечные	Гастроэзофагально-рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит и цирроз печени, функциональная желудочная диспепсия, синдром раздраженной кишки
Почечные	Хроническая болезнь почек, хронический пиелонефрит
Мочеполовые	Недержание мочи, простатит, аденома предстательной железы, никтурия, цистит
Эндокринные	Гипотиреоз, гипертиреозидизм, сахарный диабет
Репродуктивные	Беременность, менопауза, предменструальный синдром
Другие	Аллергия, ринит, синусит, алкогольная и лекарственная зависимость, синдром отмены
Нарушения сна	Синдром обструктивного апноэ сна, синдром центрального апноэ сна, синдром беспокойных ног, синдром периодических движений конечностей во сне, парасомнии и др.

ЛЕЧЕНИЕ

Ведение пациента с ЛИ инсомнией предполагает в первую очередь хорошую информированность врача о механизмах влияния различных ЛС на сон, а также о возможных лекарственных взаимодействиях ЛС, что позволит выявить препарат, вызвавший/поддерживающий нарушение сна и отменить его [7, 10, 11]. При отсутствии возможности отме-

нить препарат из-за тяжести основного заболевания можно попробовать перенести время его приема на более ранние часы или уменьшить дозу препарата-индуктора [7, 10, 11].

При лечении инсомнии любого генеза, в том числе ЛИ, необходимо помнить о том, что не нужно торопиться назначать снотворные средства, т. к. первой линией терапии являются такие немедикаментозные подходы с доказанной клинической эффективностью, как гигиена сна и когнитивно-поведенческая терапия [46]. ЛС для коррекции инсомнии нужно стараться использовать при неэффективности немедикаментозных подходов, при этом снотворные препараты должны использоваться коротким курсом. Следует отдавать предпочтение короткодействующим Z-снотворным, например, золпидему и залеплону [46].

Немедикаментозные методы. Немедикаментозные методы лечения инсомнии включают ряд методик [45].

- **Ограничение сна.** Время пребывания в постели уменьшается до значения, которое пациент действительно спит. Таким образом достигается увеличение «давления сна» с облегчением засыпания и поддержания сна. В дальнейшем происходит постепенное увеличение времени пребывания в постели до достижения желаемых показателей сна [45].
- **Контроль стимуляции.** Пациенту даются инструкции, способствующие усилению ассоциации сна и постели и сохранению правильного распорядка дня, например, ложиться спать, только если ощущается сонливость; использовать постель только для сна; вставать утром в одно и то же время; не спать днем [45].
- **Релаксационные техники** направлены на снижение уровня активации, мышечного напряжения и навязчивых мыслей, мешающих засыпанию [45].
- **Обучение правилам гигиены сна** — ознакомление с основными правилами организации распорядка дня, поведения перед сном, обеспечения окружения сна, способствующими лучшему засыпанию [45]. Также включает в себя информацию о нормальном сне и его изменении с возрастом.
- **Когнитивная терапия** включает сократический диалог и поведенческие эксперименты для уменьшения избыточного беспокойства по поводу инсомнии и ее разрушающего воздействия на жизнь пациента. Может включать техники парадоксальной интенции, направленные на устранение избыточных усилий по достижению сна [45].
- **Безоценочное осознание** (англ.: mindfulness) включают в себя медитативные практики, подразумевающие отсутствие критической оценки к тому, что происходит в настоящий момент, принятию всего «как есть» [45].
- **Когнитивно-поведенческая терапия** — мультимодальное воздействие, включающее вышеописанные процедуры в различных комбинациях [45].

Существуют данные многочисленных клинических исследований и метаанализов, подтверждающие эффективность первых трех методик [45]. Показано, что их применение сопровождается улучшением как субъективных, так и объективно регистрируемых при полисомнографии показателей сна. Улучшение субъективных характеристик сна отмечается у 70–80% больных. При инсомнии, коморбидной другим состояниям, прежде всего, болезням психической сферы, добавление когнитивно-поведенческой терапии инсомнии, к терапии, например, антидепрессантами, позволяет увеличить частоту ремиссий почти в 2 раза (с 33% до 62%) [54].

Наиболее часто используется мультимодальный подход, называемый когнитивно-поведенческой терапией инсомнии или же библиотерапией (если это обучение фиксируется еще и в печатной или цифровой форме). Более 2/3 клинических исследований, использующих поведенческие или психологические методики, представляют собой такие мультимодальные подходы. Эффективность этих методов лечения наиболее высока и имеет высокий уровень доказательности, подтвержденный результатами многочисленных ис-

следований и метаанализов [54–56] (уровни доказательности: когнитивно-поведенческая терапия инсомнии, релаксационные методики – уровень рекомендаций IA [54]).

Фармакотерапия инсомнии. Как уже было упомянуто выше, предпочтительно назначение Z-снотворных (залеплон, золпидем, зопиклон; уровень рекомендаций IA) [45]. Z-препараты имеют преимущество перед бензодиазепинами: более низкая вероятность развития привыкания, зависимости, рикошетной инсомнии, нарушений памяти и внимания [45].

Из производных бензодиазепинов эксперты рекомендуют такие препараты, как нитразепам, лоразепам, оксазепам (уровень рекомендаций IIА), менее предпочтительно назначение диазепам, клоназепам (уровень рекомендаций IIБ) и феназепам (уровень рекомендаций IIВ) [45].

Имеются данные, что положительное влияние на сон оказывает лечение препаратами мелатонина [57–59] (уровень рекомендаций IIБ), а у пациентов в возрасте старше 55 лет рекомендуется использовать препараты мелатонина с замедленным высвобождением (уровень рекомендаций IA) [45].

Также могут применяться антигистаминный препарат первого поколения дифенилгидрамин (уровень рекомендаций IIА), менее предпочтительно назначение седативного антигистаминного препарата, обладающего сильным холинолитическим действием доксилamina (уровень рекомендаций IIБ) [45].

При хронической инсомнии, а также при необходимости замены антидепрессанта, индуцировавшего инсомнию, эффективно использование тразодона (СИОЗС) в дозировке 50 и 100 мг [60]. Однако следует помнить о том, что нарушения сна не являются показанием к назначению препарата в РФ. В 3-х рандомизированных клинических исследованиях с ограниченным числом пациентов были получены положительные результаты в плане его влияния на субъективные характеристики сна, однако в том из них, где проводилось лечение больных первичной инсомнией, эффект на второй неделе лечения был недостаточным [45] (уровень рекомендаций IIБ).

При индуцированной антидепрессантами инсомнии также эффективен ТЦА доксепин, который увеличивает продукцию мелатонина в ночные часы [10, 11].

Такие антидепрессанты как амитриптилин, миансерин, миртазапин, также применяют для лечения нарушений сна вне показаний («off label»), однако, в отличие от тразодона, клинические исследования эффективности этих препаратов при инсомнии не проводились [10, 11].

Снотворное действие атипичного антипсихотика кветиапина объясняют блокадой H₁-гистаминовых рецепторов и α₁-адренорецепторов, нарушения сна не входят в показания к назначению препарата. Опубликованы результаты одного РКИ, в котором был получен положительный эффект этого препарата на показатели сна при первичной инсомнии [60, 61] (уровень рекомендаций IIБ) [45].

Противоэпилептические препараты габапентин и прегабалин являются производными ГАМК. Нарушения сна не являются показанием к назначению этих препаратов, однако в контролируемом исследовании вторичной инсомнии при алкогольной зависимости выявлено положительное влияние габапентина на сон [45, 62] (уровень рекомендаций IIВ) [45].

Препараты лекарственных трав. Валериана представляет собой субстанцию, получаемую из корня *Valeriana officinalis* L. с неизвестным главным активным компонентом. Препараты валерианы проявляют снотворное действие за счет частичного агонизма к A₁-аденозиновым рецепторам и ГАМК_A рецепторному комплексу. Из 10 плацебо-контролируемых исследований применения препаратов валерианы при нарушениях сна положительный эффект в отношении ускорения времени засыпания был получен в половине, при дальнейшей обработке было обнаружено небольшое преобладание положительных

результатов над нейтральными или отрицательными [63]. Опасностью применения препаратов валерианы является, то, что клинически выраженный эффект, отличный от эффекта плацебо, достигается лишь при их применении в высоких дозах, при этом возрастает риск развития токсического поражения печени [64] (уровень рекомендаций ПА) [45].

Другие ЛС для лечения инсомнии, в отношении которых проводились клинические исследования, такие как S-изомер зопиклона эзопиклон, препарат золпидема с замедленным высвобождением, агонист мелатониновых рецепторов рамелтеон, антагонист орексиновых рецепторов суворексант на момент подготовки материала в России не зарегистрированы.

Особенности назначения лекарственных препаратов при инсомнии. Большинство зарегистрированных в России снотворных препаратов имеют ограничения по срокам применения 2–4 неделями [45]. Традиционно считается, что при использовании снотворных в течение времени, превышающего 4 недели, возрастает риск развития феноменов привыкания и лекарственной зависимости. Клинические данные, подтверждающие такую точку зрения в отношении современных снотворных препаратов отсутствуют. Такая точка зрения основана не на данных исследований, продемонстрировавших изменение соотношения риск – польза в нежелательную сторону после 2–3 недель лечения, а потому, что не было проведено соответствующих РКИ применения снотворных препаратов на срок более чем несколько недель. Действительно, из доступных в РФ снотворных препаратов лишь для залеплона существует опыт клинического применения в течение 1 года у пожилых людей [65].

В пожилом возрасте риск проявления НР снотворных препаратов возрастает, и соотношение риск/польза от их применения изменяется. Это касается, прежде всего, увеличения риска падений у пожилых людей (например, при приеме золпидема в 4,3 раза) [66]. Риск НР меньше при применении снотворных препаратов с коротким временем полувыведения [45]. В данном случае когнитивно-поведенческая терапия и применение препаратов мелатонина является методом выбора [45]. При необходимости назначения снотворных препаратов пожилым людям следует предпочитать ЛС с коротким периодом полувыведения [45].

Следует помнить и о том, что при отмене снотворных препаратов возможно развитие так называемой «рикошетной» инсомнии, характеризующейся временным возвращением нарушений сна [45]. Для минимизации ее проявлений следует проводить отмену, постепенно уменьшая дозу препарата (например, на 1/4 таблетки в неделю) [45]. Легче проводить отмену снотворных с длительным периодом полувыведения, поскольку остаточная концентрация препарата будет смягчать негативные клинические последствия [45].

При беременности назначение снотворных препаратов противопоказано. Единственным препаратом со снотворным действием, который допустим к применению при беременности, является доксиламин, поскольку накоплен большой опыт применения доксиламина с пиридоксином для лечения тошноты беременных [67].

Тем не менее, при ЛИ инсомнии главным направлением лечения является отмена препарата-индуктора [7, 10, 11]. В случае выявления и отмены ЛС, индуцировавшего ЛИ инсомнию, прогноз является благоприятным [7, 10, 11].

ПРОФИЛАКТИКА

Мероприятия, направленные на профилактику ЛИ инсомнии, можно разделить на два ключевых подхода. Первый заключается в соблюдении правил рациональной фармакотерапии, которые необходимо соблюдать не только клиническому фармакологу, но и каж-

дому врачу, в особенности тому, кто работает с гериатрической популяцией [7, 10, 11]. Следует избегать резкой отмены ЛС, необоснованного назначения ЛС, а также превышения допустимой дозировки [7, 10, 11]. Медикаментозное лечение у пожилого человека всегда необходимо начинать с наименьшей дозировки ЛС с ее постепенным повышением до той минимальной дозировки, которая оказывает клинический эффект [7, 10, 11]. Также не нужно, по возможности, назначать препараты, индуцирующие инсомнию (табл. 75.1.1), при отсутствии такой возможности необходимо постараться назначить данный препарат в более раннее время или в меньшей дозе, чтобы уменьшить вероятность развития инсомнии [7, 10, 11, 15]. Важно уделить достаточное время и внимание для разъяснения пожилому человеку врачебных предписаний и убедиться, что он все правильно понял. При расстройствах памяти у пациента следует обязательно привлечь к помощи его родственников/лиц, осуществляющих уход за пациентом [7, 10, 11].

Второй подход предполагает соблюдение немедикаментозных методов, которые эффективны для профилактики инсомнии. К ним в первую очередь относится соблюдение рекомендаций по гигиене сна – данный подход эффективен у 70–80% пациентов [7, 10, 11, 15].

Пациенты, которым назначаются препараты, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ инсомнии, должны быть проинформированы о необходимости связаться с лечащим врачом, в случае появления на фоне их приема трудностей с засыпанием, дневной сонливости, снижения работоспособности, ассоциированной с данными симптомами [7, 10, 11, 15]. Также пациента следует предупредить, что перед назначением любых других ЛС для лечения острых и хронических заболеваний, а также перед применением БАДов и лекарственных трав, он должен проконсультироваться с лечащим врачом или с клиническим фармакологом на предмет отсутствия возможных нежелательных лекарственных взаимодействий, которые могут увеличить риск развития ЛИ инсомнии [7, 10, 11, 15].

ОТДЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАНО С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ИНСОМНИИ

Очевидна широкая представленность различных групп ЛС, которые могут вызывать ЛИ инсомнию, она опосредована различными патофизиологическими механизмами и путями влияния ЛС на цикл сон – бодрствование [7, 10, 11, 14, 15]. При этом литературных данных относительно влияния на сон конкретных ЛС из различных фармакологических групп на сегодняшний день недостаточно и этот вопрос диктует необходимость проведения дальнейших исследований [7, 10, 11, 14, 15].

Многие препараты потенциально могут вызывать инсомнию посредством их фармакологических эффектов на любой из многочисленных рецепторов и нейротрансмиттеров, которые участвуют в регулировании цикла сон – бодрствование [7, 10, 11, 14, 15]. При этом влияние препаратов на расстройства сна может быть, как прямым, например, посредством стимуляции серотонинергической системы, так и косвенным, путем развития различных состояний, которые нарушают непрерывность ночного сна, например, в случае возникновения гастроэзофагеального рефлюкса при приеме теофиллина [7, 10, 11, 14, 15]. Инсомния может носить явный характер и характеризоваться трудностью инициации сна и фрагментацией сна промежутками ночного бодрствования, а может проявляться более мягко – изменением архитектуры сна, представленности различных фаз и стадий сна, которые регистрируются при помощи полисомнографии [7, 10, 11, 14, 15]. Согласно литературным данным препаратами, которые часто вызывают инсомнию и хорошо изучены, являются антидепрессанты и антипсихотики [7, 10–12, 14, 15].

Антидепрессанты

Антидепрессанты относятся к препаратам с высокой частотой развития инсомнии. Они чаще всего назначаются для лечения депрессии, но при этом также используются в лечении таких расстройств, как хронический болевой синдром, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, мигрень, хроническая головная боль напряжения и т.д. [14]. Нужно также учитывать частую коморбидность депрессии и инсомнии: с одной стороны, более 40% пациентов с депрессией отмечают расстройство сна [68], а, с другой стороны, около 20% больных инсомнией страдают депрессией [69]. Можно выделить 3 группы антидепрессантов, применение которых наиболее часто приводит к развитию инсомнии – ингибиторы МАО и ингибиторы обратного захвата моноаминов, представленные СИОЗС и СИОЗСиН.

По данным литературы лечение **ингибиторами МАО** ассоциировано с частыми жалобами на инсомнию [14, 70], при этом точная распространенность развития инсомнии при их использовании не известна [7, 10, 11]. Описано, что применение ингибиторов МАО ассоциируется с увеличением времени засыпания, увеличением фрагментации сна, увеличением WASO [14, 71, 72]. Также отмечена редукция REM-сна [13], которая возникает уже в начале лечения препаратами этой группы [14], при этом имеется тенденция к большому подавлению данной фазы сна при использовании необратимых ингибиторов МАО, например, *моклобемида* [14, 54].

В среднем, распространенность инсомнии при использовании **СИОЗС** составляет 17% по сравнению с 9% в группе плацебо [12]. При этом в литературе среди представителей данной группы более всего изучен *флуоксетин*, при применении которого распространенность инсомнии в среднем составляет 20% [12]. При применении флуоксетина отмечена определенная закономерность: при назначении его в дозе от 5 мг до 40 мг/сут имеется стабильный активирующий эффект, при увеличении дозы свыше 40 мг/сут имеется тенденция к возрастанию выраженности активации [12, 55]. Самая высокая частота инсомнии среди препаратов группы СИОЗС отмечена при использовании *флувоксамина* у пациентов с компульсивно-обсессивным расстройством (31%), а самая низкая – при применении *циталопрама* (менее 2%) [12].

Среди **СИОЗСиН** самая большая частота развития инсомнии описана при применении *венлафаксина* (24%), тогда как в среднем при применении препаратов этой группы распространенность инсомнии составляет 13% по сравнению с 7% в группе плацебо [12]. При полисомнографии показано, что венлафаксин уже через неделю лечения приводит к значительному снижению общего времени REM-сна, а также увеличивает латентный период REM-фазы, а через месяц лечения приводит к увеличению WASO [12, 56].

Бупропион, который является единственным представителем ингибиторов обратного захвата норадреналина и дофамина, ассоциирован с развитием инсомнии с частотой 11–20%, но он, однако, является одним из немногих антидепрессантов, которые положительно влияют на REM-сон [12].

Также имеются данные о жалобах пациентов на инсомнию при назначении им препаратов из группы **ТЦА** активирующего действия, в частности, при применении *десипрамина* и *нортритилина* [12].

Антипсихотики

Основное показание для применения **антипсихотиков** – это лечение различных психических расстройств. Антипсихотики принято делить на типичные или первого поколе-

ния и на атипичные или второго поколения. Среди **атипичных антипсихотиков**, инсомния описана при применении *галоперидола* и *тиоридазина* приблизительно у четверти от общего количества пациентов [14, 73]. Среди **атипичных антипсихотиков** наибольший процент развития инсомнии отмечен при применении *арипипразола* (около 25% случаев) [14, 73], при этом при использовании арипипразола в дозе 15 мг частота развития инсомнии достигает 42% по сравнению с 18% в группе плацебо [15]. Показано, что при лечении *палиперидоном* инсомния является самой частой жалобой: она возникала в 17,9% случаев [14, 74]. При этом полисомнографическое исследование с применением палиперидона с длительным высвобождением выявило совсем другую картину – улучшение архитектуры сна в виде уменьшения SOL и WASO, а также увеличение TST, продолжительности 2 стадии сна и времени REM-сна, а также улучшение индекса эффективности сна [12, 75]. Также инсомния является НР при применении *рисперидона* с длительным высвобождением (22,6%), *оланзапина* (18%), *азенапина* (10%), *кветиапина* (9%) и *зипрасидона* (9%) [12, 14, 15].

Противоэпилептические средства

Еще одной группой препаратов, влияющих на архитектуру сна, являются **противоэпилептические ЛС**, которые могут оказывать на сон как прямое действие, так и опосредованное через влияние на симптомы эпилепсии [10]. При том, что противоэпилептические препараты часто вызывают дневную сонливость, инсомния описана в литературе при приеме таких препаратов как *ламотриджин* (до 40%) [10], *топирамат* (9%) и *леветирацетам* (7,5%) [15].

Противопаркинсонические средства

Имеется наблюдение, что использование малых доз **противопаркинсонических ЛС, обладающих дофаминергической активностью**, приводит к сонливости, в то время как применение их в более высоких дозах имеет тенденцию вызывать инсомнию [76]. Отмечена корреляция между увеличением показателя эквивалентной дозы *леводопы* и ухудшением субъективных и объективных показателей сна при болезни Паркинсона [77]. Возникновение инсомнии описано при приеме *леводопы* + *карбидопы* (75%), *селешлина* (10–32%), *амантадина* (14%) [7].

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

Имеются противоречивые данные по поводу развития инсомнии при применении препаратов из группы **ингибиторов ацетилхолинэстеразы**. У пациентов с болезнью Альцгеймера, которые использовали *донепезил* и *ривастигмин*, не обнаружено статистически значимых различий при сравнении групп между собой в частоте развития инсомнии [78]. В одном из исследований показано, что для снижения риска развития инсомнии предпочтительно применение донепезила в утренние часы [79], что было подтверждено в другом исследовании при применении как донепезила, так и ривастигмина [78]. Имеются данные об ухудшении сна у пациентов при применении *галантамина*, оцененные по снижению баллов Питсбургского индекса качества сна. Однако при этом не выявлено статистически значимых отличий в сравнении с контрольной группой, которая

включала 23 пожилых человека с нормальным когнитивным статусом и группами больных, получавших лечение донепезилом и ривастигмином. В сравнении с донепезилом и ривастигмином применение галантамина ассоциировано даже с некоторым улучшением качества сна и поэтому авторы рекомендуют данное ЛС в качестве препарата выбора для лечения пациентов с деменцией с точки зрения улучшения сна [80]. В другом рандомизированном исследовании также было подтверждено улучшение качества сна в группе приема галантамина по сравнению с группой, принимавшей донепезил [81].

Лекарственные средства, оказывающие воздействие на сердечно-сосудистую систему

Негативное влияние на сон отмечено как НР при применении различных групп препаратов, оказывающих воздействие на сердечно-сосудистую систему. Способностью нарушать сон отличаются препараты из группы ББ, что зависит от их липофильности, селективности в отношении к $\beta 1$ -адренорецепторам и аффинности к серотониновым рецепторам [82]. При этом применение ББ с более высокой селективностью в отношении $\beta 1$ -рецепторов и/или низкой липофильностью ассоциировано с более низким риском развития инсомнии [83]. Так, по данным ретроспективного когортного исследования (база данных Национального медицинского страхования Тайваня за период с 2003 по 2007 гг.; 4063 пациента в возрасте старше 65 лет с впервые диагностированной АГ, получавших ББ) по сравнению с пациентами, принимавшими неселективные ББ, для пациентов, принимавших селективные $\beta 1$ -адреноблокаторы, сОШ в отношении развития инсомнии составило 0,48 (95% ДИ: 0,36–0,34) [83].

В исследованиях показано, что нарушение сна также обусловлено подавлением данной группой препаратов выработки мелатонина [35]. При этом из группы ББ более высокий риск возникновения инсомнии характерен для *лабеталолола** (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ), *метопролола* и *пропранолола* [82]. В цитируемом выше ретроспективном когортном исследовании показано, что для *бисопролола* (сОШ 0,31 (95% ДИ: 0,19–0,50)) и *атенолола* (сОШ 0,46 (95% ДИ: 0,33–0,66)) риск развития инсомнии меньше по сравнению с пропранололом. Пропранолол индуцировал симптомы инсомнии в 5,3% случаев в течение 30 дней периода наблюдения и у 8,5% пациентов – в течение 90 дней [83].

Среди препаратов из группы **блокаторов $\alpha 1$ -адренорецепторов** описан случай инсомнии с ночными кошмарами у пожилого человека без исходной психической патологии при приеме малых доз *празозина* [84]. Среди **агонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов** инсомния наблюдалась при приеме *клонидина* и *метилдопы* [14].

При приеме *стиранприла* (группа **ингибиторов АПФ**) в дозе 6 мг также описано развитие ЛИ инсомнии (3%) [14, 16]. По данным одного из исследований *лозартан* (БРА) вызывал инсомнию в единичных случаях, однако в этих случаях она послужила причиной отмена препарата [17].

Инсомния может наблюдаться у пациентов, принимающих **петлевые диуретики**, за счет учащения ночного мочеиспускания и фрагментации сна [14].

Глюкокортикостероиды

Нарушения сна, возникающие на фоне лечения ГКС, объясняют широкой представленностью в ЦНС глюкокортикоидных рецепторов [14]. Одним из патофизиологиче-

ских механизмов развития инсомнии, ассоциированной с применением ГКС, предположительно является снижение высвобождения кортикотропин-рилизинг гормона, который активирует голубое пятно и посредством этого симпатическую нервную систему, которая увеличивает уровень бодрствования [14]. Взаимосвязь кортизола с хронической инсомнией известна давно. При применении *преднизолона* расстройства сна описаны в 53% случаев по сравнению с 20% в группе плацебо [14, 85]. В другом исследовании среди 68 пациентов, которые получали преднизолон в связи с аутоиммунными заболеваниями, инсомния наблюдалась в 50% случаев. При этом продолжительность инсомнии составляла в среднем 6 дней (от 1 до 88 дней) [15]. Инсомния также описана у 27% пациентов, принимавших *преднизон* в дозировке 20 мг [15], и у пациентов, получавших *дексаметазон* [14].

Противомикробные, противопаразитарные и противоглистные средства

Известно, что **антиретровирусный препарат *эфавиренз*** вызывает нейропсихиатрические НР, включая инсомнию, у 50% пациентов [15]. В исследовании фиксированной комбинации эмтрицитабин/тенофовир/эфавиренз четыре пациента прекратили участие в исследовании из-за развития инсомнии [15]. Сообщалось о возникновении инсомнии у 5–16% пациентов, получавших комбинированную терапию, включавшую *эмтрицитабин* [15].

Из 18 пациентов, получавших **противотуберкулезные препараты**, и у которых были выявлены психоневрологические проблемы, у шести была бессонница [86].

Сообщалось, что комбинированный препарат ***атоваквон/прогуанил*** (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ), который использовался для профилактики и лечения малярии, вызывает инсомнию у 5,2% пациентов [15].

На фоне лечения ***албендазолом*** (противоглистное средство) в клиническом исследовании (n=168 пациентов), инсомния была зафиксирована у 2 пациентов (1,2%) [15].

Препараты из группы **фторхинолонов**, такие как ***гатифлоксацин***, ***лемифлоксацин*** и ***моксифлоксацин***, могут вызывать незначительно выраженные НР со стороны ЦНС, включая инсомнию [15]. В двойных-слепых рандомизированных сравнительных исследованиях ***спарфлоксацина*** (пероральная нагрузочная доза 400 мг, затем 200 мг/сут. в течение 10 дней) по сравнению со стандартной терапией (эритромицин, цефаклор, офлоксацин, кларитромицин и ципрофлоксацин) сообщалось о развитии инсомнии у 1,5% пациентов [87].

Сообщалось, что **антибиотик *даптомицин***, препарат с бактерицидным действием против грамположительных бактерий, вызывает умеренно выраженные нейропсихиатрические НР, такие как головные боли и инсомния [15].

Другие лекарственные средства

Развитие ЛИ инсомнии описано при использовании **анальгетиков** [14, 15]. Патофизиологический механизм развития инсомнии при использовании **опиоидных анальгетиков** связывают с агонизмом в отношении μ - и κ -опиоидных рецепторов и косвенным воздействием на ГАМКергические каналы и другие системы нейромедиаторов, такие как аденозин. При применении опиоидов наблюдаются увеличение количества ночных пробуждений, снижение представленности REM-сна и SWS [14].

Из 142 сообщений, полученных Австралийским консультативным комитетом по НР (the Australian Adverse Reactions Advisory Committee, ADRAC), в 21 описано развитие инсомнии на фоне терапии **ингибиторами ЦОГ-2 целекоксибom и рофекоксибom** (в 14,7% случаев, у 21 пациента из 142) [15]. Существует мнение, что НР является класс-эффектом **НПВС** [15]. Возможные патофизиологические механизмы нарушения сна на фоне применения **НПВС** связаны с прямыми и непрямыми последствиями ингибирования синтеза ПГ, в том числе ПГ D2, снижением секреции мелатонина и изменением температуры тела [14].

Антигистаминные ЛС в основном оказывают седативный эффект через влияние на различные типы гистаминовых рецепторов [14]; в литературе описано развитие инсомнии при применении **лоратадина** в сочетании с **псевдоэфедрином** в 30% случаев против 20% в группе плацебо [7].

Противоастматические препараты. Инсомния была одной из распространенных НР у пациентов, которые завершили рандомизированное исследование **сальбутамола** (альбутерола) [88]. Также сообщалось о развитии инсомнии у пациентов с ХОБЛ (110 пациентов) на фоне терапии **теофиллином** (1,75% случаев) [89].

Антимускариновые препараты (М-холиноблокаторы). В метаанализе 72 оригинальных рандомизированных исследований антимускариновых препаратов, а именно **оксибутинина, толтеродина, фезотеродина, пропиверина** (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ), **солифенацина, дарифенацина** и **тростимула хлолида**, сообщалось о ряде НР этих ЛС, в том числе и об инсомнии [18]. В исследованиях, вошедших в данный метаанализ, принимали участие взрослые пациенты с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, принимавшие перечисленные препараты в стандартных дозах [18].

Препараты для снижения массы тела. Инсомния была одним из наиболее распространенных НР **сибутрамина** (0,7%) [19], **бупропиона** (до 20%) [20, 21] (на момент подготовки материала в РФ у препарата такое показание к применению отсутствует) [22] и **тезофензина** (до 26,5%; на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) [23, 90].

Иммунодепрессант инфликсимаб (моноклональное антитело) применяется для лечения болезни Крона, ревматоидного артрита и др. Описан клинический случай развития инсомнии у одного пациента, страдающего системной красной волчанкой, получавшего инфликсимаб [15].

В систематическом обзоре и метаанализе (120 исследований, включая 92 РКИ (32 185 человек) и 28 наблюдательных исследований (145 205 человек)) Е. J. Mills и соавт. [91] обнаружили, что применение **никотинсодержащих препаратов** (для отказа от курения) было ассоциировано с повышенным риском развития инсомнии (ОШ 1,42 (95% ДИ: 1,21–1,66); $p < 0,001$). **Агонист опиоидных рецепторов налмефен**, препарат, используемый в лечении алкоголизма, также может вызывать инсомнию [24].

Широко известно неблагоприятное влияние на сон **кофеин-содержащих препаратов** [14]. Описаны случаи развития инсомнии при назначении **декстрометорфана (противокашлевого средства)** [15]. Также хорошо известно, что злоупотребление **анаболическими стероидами** вызывает стимуляцию ЦНС, что может привести к развитию инсомнии [15]. Также описано развитие инсомнии при использовании **метилфенидата** (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) за счет его стимулирующего эффекта на ЦНС, что наблюдалось в 22% случаев по сравнению с 8% в группе плацебо [92]. В другом открытом исследовании, в котором 62 пациента с синдромом дефицита внимания и гиперактивности получали метилфенидат, инсомния развилась у 19 пациентов (30,6%) [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Sleep Medicine, ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, AASM, Westchester, Ill, USA, 2nd edition., 2005.
2. Бузунов Р.В. Бессонница в практике терапевта / Р.В. Бузунов // Учебное пособие для врачей. – 2009. – 25 с. <https://rossleep.ru/monografii-spravochniki/> (дата обращения: 24.12.2022).
3. Байкова И.А. Психофармакологические и психотерапевтические методы лечения нарушений сна // Учебн.-метод. пособие // Москва, 2005. – 24 с.
4. Вейн А.М. Медицина сна / Избранные лекции по неврологии; под ред. проф. В.Л. Голубева / А.М. Вейн // М.: Эйдос Медиа, 2006. – сс. 12–20.
5. Левин Я.И. Инсомния. Избранные лекции по неврологии; под ред. проф. В.Л. Голубева / Я.И. Левин // М.: Эйдос Медиа, 2006. – сс. 338–56.
6. В.Н.Цыган. Физиология и патология сна /В.Н. Цыган, М.М. Богословский, В.Я. Апчел [и др.] // СПб.: Спец-Лит., 2006. – 160 с.
7. 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.
8. Вейн А.М. Медицина сна: проблемы и перспективы. Сборник клинических лекций «Медицина сна: новые возможности терапии» / А.М. Вейн // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. – 2002; Прил.:3–16.
9. Доступно по: https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_neurology/insomnia (дата обращения: 24.12.2022).
10. Jain K.K. Drug-induced Neurological Disorders / K.K. Jain // Fourth Edition. Springer Nature Switzerland AG, 2021. – 604 p.
11. 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.
12. Doghramji K. Adverse Effects of Psychotropic Medications on Sleep / K. Doghramji, W.C. Jangro // Sleep Med Clin. – 2016;11(4):503–14.
13. Foral P. Medication-induced sleep disturbances / P. Foral, J. Knezevich, N. Dewan [et al.] // The Consultant pharmacist: the journal of the American Society of Consultant Pharmacists, 2011. <http://www.biomedsearch.com/nih/Medication-induced-sleep-disturbances/21628140.html> (дата обращения: 22.12.2022).
14. van Gastel A.V. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness / A.V. van Gastel // Sleep Med Clin. – 2018;13(2):147–59.
15. Malangu N. Drugs Inducing Insomnia as an Adverse Effect. Can't Sleep? Issues of Being an Insomniac / N. Malangu // Intech, 2012. <https://www.intechopen.com/books/can-t-sleep-issues-of-being-an-insomniac/drugs-inducing-insomnia-as-an-adverse-effect> (дата обращения: 22.12.22).
16. Kantola I. Efficacy and safety of spirapril, a new ace-inhibitor, in elderly hypertensive patients / I. Kantola, A. Tere'nt, T. Honkanen [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. – 1996;50(3):155–9.
17. Samizo K. Comparison of losartan with ACE inhibitors and dihydropyridine calcium channel antagonists: a pilot study of prescription-event monitoring in Japan / K. Samizo, E. Kawabe, S. Hinotsu [et al.] // Drug Saf. – 2002;25(11):811–21.
18. Paquette A. Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? / A. Paquette, P. Gou, C. Tannenbaum [et al.] // J Am Geriatr Soc. – 2011;59(7):1332–9.
19. Perrio M.J. The safety profiles of orlistat and sibutramine: Results of prescription-event monitoring studies in England / M.J. Perrio, L.V. Wilton, S.A. Shakir // Obesity. – 2007;15(11):2712–22.
20. Gadde K.M. Bupropion for weight loss: An investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women / K.M. Gadde, C.B. Parker, L.G. Maner [et al.] // Obes Res. – 2001;9(9):544–51.
21. Anderson J.W. Bupropion SR enhances weight loss: A 48-week double-blind, placebo-controlled trial / J.W. Anderson, F.L. Greenway, K. Fujioka [et al.] // Obes Res. – 2002;10(7):633–41.
22. Astrup A. Effect of tesofensine on bodyweight loss, body composition, and quality of life in obese patients: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial / A. Astrup, S. Madsbad, L. Breum [et al.] // Lancet. – 2008;372(9653):1906–13.
23. Langworth S. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with citalopram: a doubleblind study in patients with major depressive disorder / S. Langworth, O. Bodlund, H. Agren // J Clin Psychopharmacol. – 2006;26(2):21–127.

24. *Anton R.* A multi-site dose ranging study of Nalmefene in the treatment of alcohol dependence / R. Anton, H. Pettinati, A. Zweben [et al.] // *J Clin Psychopharmacol.* – 2004;24(4):421–3.
25. *Dalla Volta G.* Insomnia and perceptual disturbances during flunarizine treatment / G. Dalla Volta, M. Magoni, S. Cappa [et al.] // *Headache.* – 1990;30(2):62–3.
26. *Novak M.* Drug-induced sleep disturbances. Focus on nonpsychotropic medications / M. Novak, C.M. Shapiro // *Drug Saf.* – 1997;16(2):133–49.
27. *Biard K.* The effects of galantamine and buspirone on sleep structure: Implications for understanding sleep abnormalities in major depression / K. Biard, A.B. Douglass, J. De Koninck // *Journal of Psychopharmacology.* – 2015;29(10):1106–11.
28. *Gelegen C.* Staying awake—a genetic region that hinders $\alpha 2$ adrenergic receptor agonist-induced sleep / C. Gelegen, T.C. Gent, V. Ferretti [et al.] // *Eur J Neurosci.* – 2014;40(1):2311–9.
29. *Kandasamy A.* Levofloxacin-induced acute anxiety and insomnia / A. Kandasamy, D. Srinath // *J Neurosci Rural Pract.* – 2012;3(2):212–4.
30. *Krueger K.* Sleep and cytokines / K. Krueger, D. Rector, L. Churchill // *Sleep Med Clin.* – 2007;2(2):161–9.
31. *Do D.* Trends in the use of medications with insomnia side effects and the implications for insomnia among US adults / D. Do // *J Sleep Res.* – 2020;29(4):e13075.
32. *Arendt J.* Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol / J. Arendt, C. Bojkowski, C. Franey [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1985;60(6):1166–73.
33. *Nathan P.J.* The effect of atenolol, a beta 1-adrenergic antagonist, on nocturnal plasma melatonin secretion: evidence for a dose-response relationship in humans / P.J. Nathan, K.P. Maguire, G.D. Burrows [et al.] // *J Pineal Res.* – 1997;23(3):131–5.
34. *Stoschitzky K.* Influence of beta-blockers on melatonin release / K. Stoschitzky, A. Sakotnik, P. Lercher [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1999;55(2):111–5.
35. *Nesbitt A.D.* Headache, drugs and sleep / A.D. Nesbitt // *Cephalalgia.* – 2014;34(10):756–66.
36. *Datta S.* Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep-wake behavior: reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence / S. Datta, R.R. Maclean // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2007;31(5):775–824.
37. *Horne J.A.* Aspirin and nonfebrile waking oral temperature in healthy men and women: links with SWS changes / J.A. Horne // *Sleep.* – 1989;12(6):516–21.
38. *Murphy P.J.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans / P.J. Murphy, P. Badia, B.L. Myers [et al.] // *Physiol Behav.* – 1994;55(6):1063–6.
39. *Meixner R.* The alerting effects of dexamethasone / R. Meixner, R. Gerhardstein, R. Day [et al.] // *Psychophysiology.* – 2003;40(2):254–9.
40. *Friess E.* Acute cortisol administration promotes sleep intensity in man / E. Friess, H. Tagaya, C. Grethe [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2004;29(3):598–604.
41. *Steiger A.* Sleep and the hypothalamo-pituitaryadrenocortical system / F. Steiger // *Sleep Med Rev.* – 2002;6(2):125–38.
42. *Rosen G.* The effects of Dexamethasone on sleep in young children with Acute Lymphoblastic Leukemia / G. Rosen, A.K. Harris, M. Liu M [et al.] // *Sleep Med.* – 2015;16(4):503–9.
43. *Zammit G.K.* Quality of life in people with insomnia / G.K. Zammit, J. Weiner, N. Damato [et al.] // *Sleep.* – 1999;1(2):379–85.
44. *Breslau N.* Sleep disorders and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiologic study of young adults / N. Breslau, T. Roth, L. Rosenthal [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 1996;39(6):411–8.
45. Рекомендации Российского общества сомнологов (РОС). Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. 2017. Доступно по: <https://rossleep.ru/metodicheskie-rekomendatsii/4596-2/> (дата обращения: 24.12.2022).
46. *Kushida C.A.* Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005 / C.A. Kushida, M.R. Littner, T. Morgenthaler [et al.] // *Sleep.* – 2005; 28(4):499–521.
47. *Buysse D.J.* The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): a new instrument for psychiatric research and practice / D.J. Buysse, C.F. Reynolds, T.H. Monk [et al.] // *Psychiatry Res.* – 1989; 28(2):193–213.
48. *Morin C.M.* Insomnia: Psychological assessment and management / C.M. Morin // New York: Guilford Press, 1993.
49. The International classification of sleep disorders (Diagnostic and coding manual). American Academy of Sleep Medicine. U.S.A.: Darien, 2014.

50. *Naranjo C.A.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C.A. Naranjo, U. Busto, E.M. Sellers [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 1981;30(2):239–45.
51. Лекарственно-индуцированные заболевания. Том I: Монография / Под ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой // М.: Прометей, 2022. – 540 с.
52. *Сычев Д.А.* Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор / Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова, А.П. Переверзев [и др.] // *Фарматека.* – 2020;27(6):113–26.
53. *Остроумова О.Д.* Инсомния и полиморбидность: учебное пособие / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, Е.Ю. Эбзеева, А.П. Переверзев; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2021. – 76 с.
54. *Monti J.M.* Effect of a reversible monoamine oxidase-A inhibitor (moclobemide) on sleep of depressed patients / J.M. Monti // *Br J Psychiatry Suppl.* – 1989;(6):61–5.
55. *Beasley C.M. Jr.* Fluoxetine: activating and sedating effects at multiple fixed doses / C.M. Jr. Beasley, M.E. Saylor, A.M. Weiss [et al.] // *J Clin Psychopharmacol.* – 1992;12(5):328–33.
56. *Luthringer R.* A double-blind, placebo-controlled evaluation of the effects of orally administered venlafaxine on sleep in inpatients with major depression / R. Luthringer, M. Toussaint, N. Schaltenbrand [et al.] // *Psychopharmacol Bull.* – 1996;32(4):637–46.
57. *Ferracioli-Oda E.* Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders / E. Ferracioli-Oda, A. Qawasmi, M.H. Bloch // *PLoS One.* – 2013;8(5):e63773.
58. *Costello R.B.* The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature / R.B. Costello, C.V. Lentino, C.C. Boyd [et al.] // *Nutr J.* – 2014;13(1):106.
59. *Полуэктов М.Г.* Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью / М.Г. Полуэктов, Я.И. Левин, А.Н. Бойко [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2012;112(9):26–31.
60. *Krystal A.D.* Pharmacologic treatment of insomnia: other medications / In: M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (eds.) *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 6th ed. // Philadelphia: Elsevier, 2016. – PP. 842–54.
61. *Tassniyom K.* Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial / K. Tassniyom, S. Pahlpak, S. Tassniyom [et al.] // *J Med Assoc Thai.* – 2010;93(6):729–34.
62. *Brower K.J.* A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia / K.J. Brower, H. Myra Kim, S. Strobbe [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2008;32(8):1429–38.
63. *Fernandez-San-Martin M.I.* Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / M.I. Fernandez-San-Martin, R. Masa-Font, L. Palacios-Soler [et al.] // *Sleep Med.* – 2010;11(6):505–11.
64. *Douros A.* Herb-induced liver injury in the Berlin casecontrol surveillance study / A. Douros, E. Bronder, F. Andersohn [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2016;17(1):E114.
65. *Ancoli-Israel S.* Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia / S. Ancoli-Israel, G.S. Richardson, R.M. Mangano [et al.] // *Sleep Med.* – 2005;6(2):107–13.
66. *Kolla B.P.* Zolpidem is independently associated with increased risk of inpatient falls / B.P. Kolla, J.K. Lovely, M.P. Mansukhani [et al.] // *J Hosp Med.* – 2013;8(1):1–6.
67. *Madjunkova S.* The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (DiclegisR/DiclectinR) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy / S. Madjunkova, C. Maltepe, G. Koren // *Paediatr Drugs.* – 2014;16(3):199–211.
68. *Stewart R.* Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years / R. Stewart, A. Besset, P. Bebbington [et al.] // *Sleep.* – 2006; 29(11):1391–7.
69. *Levenson J.C.* Sleep related cognitions in individuals with symptoms of insomnia and depression / J.C. Levenson, R.M. Benca, M.E. Rumble // *J. Clin. Sleep Med.* – 2015;11(8):847–54.
70. *Alberti S.* Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression: a meta-analysis / S. Alberti, A. Chiesa, C. Andrisano, A. Serretti [et al.] // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015;35(3):296–303.
71. *Wyatt R.J.* Total prolonged drug-induced REM sleep suppression in anxious-depressed patients / R.J. Wyatt, D.H. Fram, D.J. Kupfer [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 1971;24(2):145–55.

72. *Kupfer D.J.* REM sleep and central monoamine oxidase inhibition / D.J. Kupfer, M.B. Jr. Bowers // *Psychopharmacologia*. – 1972;27(3):183–90.
73. *Krystal A.D.* Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia / A.D. Krystal, H.W. Goforth, T. Roth // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2008;23(3):150–60.
74. *Üçok A.* Effects of paliperidone extended release on functioning level and symptoms of patients with recent onset schizophrenia: an open-label, single-arm, flexible-dose, 12-months follow-up study / A. Üçok, M.C. Saka, M. Bilici // *Nord J Psychiatry*. – 2015;69(6):426–32.
75. *Luthringer R.* A double-blind, placebo-controlled, randomized study evaluating the effect of paliperidone extended-release tablets on sleep architecture in patients with schizophrenia / R. Luthringer, L. Staner, N. Noel [et al.] // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2007;22(5):299–308.
76. *Videnovic A.* Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease / A. Videnovic, D. Golombek // *Exp Neurol*. – 2013;243:45–56.
77. *Chahine L.M.* A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015 / L.M. Chahine, A.W. Amara, A. Videnovic // *Sleep Med Rev*. – 2017;35:33–50.
78. *Korucu O.* The effect of cholinesterase inhibitors on sleep in the patients with Alzheimer's disease: an observational prospective study / O. Korucu, B.E. Demiryürek, G. Morkavuk [et al.] // *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. – 2018;28(1):14–8.
79. *Song H.R.* Effect of the timing of acetylcholinesterase inhibitor ingestion on sleep / H.R. Song, Y.S. Woo, H.R. Wang [et al.] // *Int Clin Psychopharmacol*. – 2013;28(6):346–8.
80. *Naharci M.I.* Galantamine improves sleep quality in patients with dementia / M.I. Naharci, A. Ozturk, H. Yasar [et al.] // *Acta Neurol Belg*. – 2015;115(4):563–8.
81. *Ancoli-Israel S.* Effects of galantamine versus donepezil on sleep in patients with mild to moderate Alzheimer disease and their caregivers: a double-blind, head-to-head, randomized pilot study / S. Ancoli-Israel, J. Amatniek, S. Ascher [et al.] // *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. – 2005;19(4):240–5.
82. *Schweitzer P.K.* Drugs that disturb sleep and wakefulness. / In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., editors. Principles and practice of sleep medicine. 6th edition. – P.K. Schweitzer, A.C. Randazzo // Philadelphia: Elsevier, 2017. – P. 480–98.
83. *Chang C.K.* Risk of insomnia attributable to β -blockers in elderly patients with newly diagnosed hypertension / C.K. Chang, Y.H.K. Yang, S.J. Lin [et al.] // *Drug Metab Pharmacokinet*. – 2013;28(1):53–8.
84. *Kosari S.* Sleep disturbances and nightmares in a patient treated with prazosin / S. Kosari, M. Naunton // *J Clin Sleep Med*. – 2016;12(4):631–2.
85. *Chrousos G.A.* Side effects of glucocorticoid treatment. Experience of theoptic neuritis treatment trial / G.A. Chrousos, J.C. Kattah, R.W. Beck [et al.] // *JAMA*. – 1993;269(16):2110–2.
86. *Fekih L.* Neuropsychiatric side effects of antituberculosis agents / L. Fekih, L. Boussoffara, S. Fenniche [et al.] // *Rev Med Liege*. – 2011;66(2):82–5.
87. *Lipsky B.A.* Safety profile of sparfloxacin, a new fluoroquinolone antibiotic / B.A. Lipsky, M.B. Dorr, D.J. Magner [et al.] // *Clin Ther*. – 1999;21(1):148–59.
88. *Kissel J.* Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of albuterol in facioscapulohumeral dystrophy / J. Kissel, M. McDermott, J. Mendell [et al.] // *Neurology*. – 2001;57(8):1434–40.
89. *Zhou Y.* Positive benefits of theophylline in randomize, doubleblind, parallel-group, placebo-controlled study of low dose, slow release theophylline in the treatment of COPD for one year / Y. Zhou, X. Wang, X. Zeng [et al.] // *Respirology*. – 2006;11(5):603–10.
90. *Nathan P.* Neuropsychiatric effects of centrally-acting of antiobesity drugs / P. Nathan, B. O'Neill, A. Napolitano [et al.] // *CNS Neurosci Ther*. – 2011;17(5):490–505.
91. *Mills E.J.* Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals / E.J. Mills, P. Wu, I. Lockhart [et al.] // *Tobacco Induced Diseases*. – 2010;8(1):1–15.
92. *Jain U.* Efficacy of a novel biphasic controlled-release methylphenidate formula in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a double-blind, placebo-controlled crossover study / U. Jain, L. Hechtman, M. Weiss [et al.] // *J Clin Psychiatry*. – 2007;68(2):268–77.