

## Глава 75.4

# ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ СНОХОЖДЕНИЕ

Снохождение (сомнамбулизм, лунатизм) характеризуется наличием повторяющихся эпизодов комплексного поведения при пробуждении из медленного сна, проявляющихся двигательной активностью, сочетающейся с частичным или полным нарушением сознания и способности связно мыслить [1].

Снохождение является формой NREM (медленный сон) – парасомнии, которая характеризуется наличием у человека повторяющихся эпизодов сон-конгруэнтных простых или сложных поведенческих проявлений при пробуждении из медленной фазы сна [2, 3]. К этим реакциям относят двигательную активность, которая сочетается с полным или частичным нарушением восприятия окружающей среды и способности четко мыслить, планировать, ориентироваться в ситуации [3]. В МКБ-10 и DSM-5 сомнамбулизм классифицируется как психическое заболевание [4].

Зачастую эпизод снохождения развивается в первой половине ночи, когда наиболее высока представленность глубоких (3-й и 4-й) стадий медленного сна [1].

Начинается снохождение обычно в возрасте 4–8 лет, частота и выраженность эпизодов достигает пика в период с 8 до 12 лет, после чего наблюдается быстрое улучшение [1]. У мальчиков и девочек это расстройство встречается одинаково часто. Пожизненная распространенность снохождения составляет 18,3–29,2% [1]. Среди взрослых распространенность этой формы парасомнии составляет 4,3% [1]. Снохождение нередко сочетается с другими расстройствами сна – синдромом сонного опьянения, ночными страхами, бруксизмом [1, 5]. Снохождение, возникшее в первый раз во взрослом возрасте, встречается относительно редко [5]. Причинами снохождения у взрослых могут быть некоторые неврологические заболевания (например, болезнь Паркинсона [6]) или факторы внешней среды [5].

Во взрослом возрасте сомнамбулизм носит злокачественный характер, и может привести к различным неблагоприятным травматическим последствиям (к травматизации самого пациента, страдающего снохождением, травматизации посторонних людей), насильственным действиям (сексуальные приставания, покушение на убийство) по отношению к окружающим людям, живущим с пациентом [7], в некоторых случаях, снохождение может приводить к смертельному исходу [5, 8–10]. Причины снохождения в настоящее время не известны [1, 2]. Считается, что сомнамбулизм вызывается: 1) внутренней аномалией в медленно-волновой фазе сна, отсутствием непрерывности сна NREM; 2) является расстройством вегетативных и моторных возбуждений (изменения в дельта-ритме), которые подталкивают пациентов к неполному бодрствованию [2]. Имеются некоторые данные о генетической предрасположенности к сомнамбулизму у некоторых людей [1, 3].

Хотя не существует научно обоснованных методов лечения снохождения, для коррекции этого состояния используется целый ряд ЛС, включая антихолинергические, противосудорожные средства, нейролептики, бензодиазепины, мелатонин, СИОЗС и барбитураты [4]. Однако, некоторые из этих ЛС сами могут спровоцировать снохождение,

в таком случае его называют ЛИ [5, 11]. Сообщения о случаях ЛИ снохождения появились на протяжении последних четырех десятилетий [5]. К настоящему моменту верифицировано около 30 ЛС, применение которых ассоциировано с возникновением снохождения [5]. В основном это препараты следующих классов [5]: агонисты бензодиазепиновых рецепторов, атипичные нейролептики, антидепрессанты и другие серотонинергические средства, а также ББ. В большинстве публикаций сообщалось о взрослых пациентах с эпизодами снохождения в анамнезе. Наиболее убедительные доказательства о наличии причинно-следственной связи между приемом ЛС и возникновением снохождения имеются в отношении золпидема и, хотя и несколько меньше, об агонистах бензодиазепиновых рецепторов и модуляторах ГАМК (как по количеству, так и по качеству исследований) [5]. Доказательства в отношении других ЛС получены из описания ограниченного количества клинических случаев, что препятствует установлению причинно-следственных связей. Отдельные ЛС, применение которых ассоциировано с возникновением ЛИ снохождения, возможные патофизиологические механизмы его развития, а также уровень доказательности суммированы в таблице 75.4.1 [5, 11–75].

Таблица 75.4.1

**Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с возникновением лекарственно-индуцированного снохождения [5, 11–75]**

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
<b>Снотворные и седативные средства</b>			
<b>Z-снотворные</b>			
Залеплон	Нет данных	Не известен; предполагается: модуляция активности ГАМК рецепторов и ГАМКергической нейротрансмиссии	С
Золпидем	0,25–2,2%	Не известен; предполагаются: модуляция активности ГАМК рецепторов и ГАМКергической нейротрансмиссии, лекарственное взаимодействие с другими нейротропными препаратами	А (дети)/ В (взрослые)
Зопиклон	Нет данных	Не известен; предполагается: модуляция активности ГАМК рецепторов и ГАМКергической нейротрансмиссии	С
<b>Прочие снотворные и седативные средства</b>			
Метаквалон*	Нет данных	Не известен; предполагается: повышение активности ГАМК рецепторов	С
Натрия оксibuтират	Нет данных	Не известен; предполагается: модуляция ГАМКергической активности, поскольку промежуточный продукт метаболизма – гамма-гидроксibuтират также является метаболитом ГАМК и может выступать в роли нейротрансмиттера	С

Продолжение табл. 75.4.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Суворексант	Нет данных	Не известен; возможно, имеет значение блокада рецепторов орексина (орексин участвует в регуляции циклов сон/бодрствование)	С
Хлоралгидрат	Нет данных	Не известен; предполагается: повышение активности ГАМК-рецепторов	С
<b>Противоэпилептические средства</b>			
Топирамат	Нет данных	Не известен; вероятно, играет роль повышение ГАМКергической активности через влияние на различные типы бензодиазепиновых рецепторов с блокадой кальциевых/натриевых каналов	С
<b>Противопаркинсонические средства</b>			
Бромокриптин + лизурид	Нет данных	Точно не установлен; предполагается: влияние препаратов на серотонинергические и β-адренергические нейротрансмиттерные системы, не исключается также значимость дофаминергического эффекта препаратов	С
<b>Антидепрессанты</b>			
<b>Трициклические антидепрессанты</b>			
Амитриптиллин	Нет данных	Точно не известен; предполагаются: антихолинергическое действие препарата, ингибирование активности транспортеров моноаминов, а также повышение концентрации серотонина в синаптической щели	С
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</b>			
Пароксетин	Нет данных	Точно не установлен; предполагается нарушение нормальной физиологии сна в силу кумуляции серотонина в ЦНС	С
Сертралин	Нет данных		С
Флуоксетин	Нет данных		С
<b>Ингибиторы обратного захвата норадреналина</b>			
Ребоксетин	Нет данных	Точно не установлен; не исключается роль нарушения баланса норадреналина и слабо выраженного влияния на серотонинергическую систему	С

Продолжение табл. 75.4.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
<b>Атипичные антидепрессанты</b>			
Бупропион	Нет данных	Не известен; возможно, имеет значение накопление допамина и норадреналина в синапсах и блокада никотиновых холинергических рецепторов	С
Миртазапин	Нет данных	Точно не установлен; не исключается роль нарушения баланса норадреналина и серотонина в ЦНС	С
<b>Антипсихотики (нейролептики)</b>			
<b>Атипичные антипсихотики (нейролептики)</b>			
Арипипразол	Нет данных	Не известен; возможно, имеет значение модуляция активности серотониновых рецепторов в ЦНС	С
Кветиапин	Нет данных		С
Оланзапин	Нет данных		С
Рисперидон	Нет данных		С
<b>Типичные антипсихотики (нейролептики)</b>			
Перфеназин	Нет данных	Не известен; возможно, имеет значение антагонизм препаратов в отношении рецепторов дофамина и модуляция активности прочих нейротрансмиттерных систем	С
Тиоридазин	Нет данных		С
Хлорпротиксен	Нет данных		С
<b>Нормотимики</b>			
<b>Препараты лития</b>	Нет данных	Не известен; возможно имеет значение влияние препарата на серотонин- и дофаминергическую системы	С
<b><math>\beta</math>-блокаторы</b>			
Метопролол	Нет данных	Точно не установлен; возможно, имеет значение модуляция активности адреналина и норадреналина на фоне блокады $\beta$ -рецепторов, поскольку данные нейротрансмиттеры принимают участие в регуляции сна и пробуждения	С
Пропранолол	Нет данных		С
<b>Другие ЛС</b>			
Варениклин	Нет данных	Не известен; не исключается роль антихолинергического эффекта, связанного с блокадой никотиновых рецепторов	С
Метилфенидат*	Нет данных	Не известен	С
Монтелукаст	Нет данных	Не известен	С

Окончание табл. 75.4.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
Ципрофлоксацин	Нет данных	Точно не установлен; вероятно, влияние препарата на уровень ГАМК и серотонина в ЦНС	С
<p><i>Примечания:</i> ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), ЦНС – центральная нервная система.</p> <p>* – на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ.</p> <p>Уровень доказательности [12]: 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.</p>			

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В научной литературе имеется более 60 публикаций, описывающих ЛИ снохождение. Почти все они являются описанием конкретных клинических случаев. Исследования, посвященные вопросу ЛИ снохождения, имеются лишь у золпидема [17–19]. Поэтому распространенность ЛИ снохождения определить в настоящее время не представляется возможным. Частота ЛИ снохождения, ассоциированного с применением золпидема, в трех исследованиях, в которых она была изучена, составляла 0,25% [17], 1,04% [18] и 2,2% [19]. Для оценки распространенности ЛИ снохождения в целом, а также ее частоты на фоне приема других ЛС, требуется проведение дальнейших научных исследований.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Причины развития снохождения не известны. Существует теория диссоциативных состояний М. Mahowald (2001 г.), объясняющая возникновение некоторых парасомний [1]. Согласно данной теории, принципиально отличающимися функциональными состояниями, в которых может пребывать человек, являются бодрствование, медленный сон и быстрый сон [1]. Каждое из этих состояний представлено уникальным набором нейрофизиологических и биохимических маркеров, результатом чего является характерное для сна поведение, которое мы считаем нормальным. При быстрых переходах из одного состояния в другое возможно «смешивание» феноменов, характерных для других функциональных состояний [1]. В детском возрасте эта вероятность выше, так как механизмы управления чередованием функциональных состояний еще недостаточно «зрелые». Наиболее часто это происходит в случае снохождения, когда характерная для бодрствования электрофизиологическая, а затем и поведенческая картина возникает в период наиболее глубокого медленного сна (в 3 или 4 стадиях) [1]. Эта теория подкрепляется новыми экспериментальными данными, полученными на животных, о возмож-

ности «локального сна» в отдельных зонах коры мозга, в то время как другие зоны продолжают бодрствовать [1].

**Нейробиологические процессы, лежащие в основе снохождения.** У пациентов, страдающих снохождением, обычно наблюдаются более частые прерывания типичного хода нейрофизиологии сна в его медленную фазу и снижение интенсивности медленных волн во время ранних циклов сна [76–79]. В одном исследовании было показано, что у пациентов со снохождением звуковая стимуляция в фазу медленного сна сопровождалась возбуждением ЦНС в большем проценте случаев (при сохраненном пороге возбуждения) по сравнению с лицами, не имеющими данного нарушения сна [80]. Кроме того, непосредственно перед эпизодом снохождения у пациентов отмечалось повышение как низко-, так и высокочастотной активности на ЭЭГ и более активная генерация медленных волн непосредственно перед эпизодом снохождения [81–83], а после подобного эпизода возрастала доля дельта-волн [84, 85]. В совокупности такие данные позволяют предположить, что одной из основных нейрофизиологических особенностей при феномене снохождения является повышенная возбудимость в фазу медленного сна [5].

В дополнение к этому, у пациентов со снохождением на фоне депривации сна не наблюдается типичного увеличения частоты и глубины фазы медленного сна [86]. Более того, продолжительные периоды депривации сна (превышающие 24 часа), наоборот, являлись индукторами эпизодов снохождения, и в такой ситуации они становились более выраженными и сложными по своей структуре [86, 87]. Опираясь на указанные факты, можно говорить о том, что процессы, на которые влияет депривация сна, могут действовать по принципу обратной связи на феномен снохождения, способствуя его дальнейшему развитию и эволюционированию у предрасположенных лиц. Как известно, депривация сна приводит к избыточно выраженной возбудимости вегетативной нервной системы в ответ на те или иные стимулы, а также угнетению механизмов ингибирующего контроля активации ЦНС [88–95]. Имеются данные о том, что у пациентов со снохождением, в сравнении со здоровыми лицами, на фоне депривации сна снижается перфузия в нижней височной извилине, области мозга, связанной с тормозными реакциями [96, 97]. Это подтверждается также нарушением тормозного контроля при пробуждении после депривации сна у пациентов со снохождением [98]. В дополнение к этому при исследовании посредством транскраниальной магнитной стимуляции возбудимости моторной коры во время бодрствования у больных со снохождением, по сравнению со здоровыми лицами, было обнаружено снижение выраженности процессов торможения, ввиду дефектов ГАМКергических тормозных влияний и подавления холинергической нейрональной активации [99]. Такой характер активности нервной системы позволяет отчасти объяснить повышенную двигательную активность, сочетающуюся с трудностями пробуждения при феномене снохождения.

**Лекарственно-индуцированные эффекты на нейробиологические процессы, предрасполагающие к снохождению.** Представленные нейробиологические механизмы, лежащие в основе снохождения, с одной стороны, важны для разработки медикаментозных стратегий терапии данного нарушения, а с другой – позволяют понять фундаментальные процессы, на которых базируется развитие ЛИ снохождения [5].

Например, предполагается, что препараты с седативным эффектом уменьшают продолжительность фазы медленного сна, тем самым ограничивая возможность возникновения снохождения, поскольку это нарушение возникает, как было указано выше, именно в эти фазы [5]. Бензодиазепины потенцируют в ЦНС эффекты тормозного нейромедиатора ГАМК, что обуславливает их анксиолитическое, седативное, снотворное, миорелаксирующее и противосудорожное действие, это также приводит к сокращению продолжительности фазы медленного сна и уменьшает риск развития эпизодов снохождения [100, 101].

Как предполагается, антидепрессанты также снижают риски снохождения либо благодаря своим анксиолитическим свойствам, либо ввиду подавления эпизодов частичного возбуждения, характерного для пациентов с рассматриваемым нарушением [102, 103]. В свою очередь, для нейтрализации предполагаемого холинергического механизма, лежащего в основе снохождения, могут применяться антихолинергические ЛС [104]. Наконец считается, что и антипсихотики, угнетая фазу медленноволнового сна, также снижают вероятность возникновения снохождения [105].

Однако ЛС могут не только купировать эпизоды снохождения, но и индуцировать их [5]. Описания клинических случаев ЛИ снохождения стали появляться в литературе в течение последних четырех десятилетий, а недавно (2018 г.) они были проанализированы в систематическом обзоре [5].

**Предполагаемые патофизиологические механизмы, опосредующие лекарственно-индуцированное снохождение.** Имеющиеся литературные данные позволяют говорить о важной роли в развитии ЛИ снохождения изменения функционирования нейротрансмиттерных систем, ответственных за регуляцию поведенческих реакций, в частности, повышения активности ГАМК и ее рецепторов [5]. Это согласуется с данными о нарушении ГАМКергического торможения нейронов и снижении холинергической нейротрансмиссии в моторной коре в период бодрствования у пациентов со снохождением [102], а также об активации области поясной извилины непосредственно перед эпизодом снохождения [84]. Аналогичным образом, согласно данным однофотонной эмиссионной КТ, полученных в ходе эпизода снохождения у пациента подросткового возраста, можно говорить о роли сочетанной активации моторных областей поясной извилины и мозжечка и угнетении лобно-теменных зон [106]. Имеется мнение [85], что в снохождении имеет значение дисбаланс процессов, ассоциированных со сном, в разных областях головного мозга, а также может иметь значение нейрональная активность, взаимосвязанная со сном и бодрствованием, которая распределена в различных областях коры на протяжении всего периода сна [107].

Вместе с тем не исключается роль и возможного неизвестного на сегодняшний день фактора, воздействующего на этот характерный локализованный паттерн активности головного мозга во сне и ведущего к возникновению снохождения [5]. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение клеточных нейрофизиологических процессов, лежащих в основе сна по топическому принципу на уровне ЦНС. И лишь после их всестороннего исследования можно будет говорить о потенциальном влиянии ЛС, индуцирующих снохождение.

Особенная предрасположенность некоторых людей к снохождению, возможно, ввиду вышеописанных процессов, дополнительно подтверждается и более выраженным угнетением у них механизмов тормозного контроля в условиях депривации сна [5]. На фоне депривации сна больные со снохождением не только демонстрируют снижение результатов в когнитивных тестах (например, в тесте Струпа и тестах на устойчивость внимания [98]), у них имеет место угнетение областей мозга, ответственных за тормозные процессы [100]. Нарушение механизмов тормозного контроля, усугубляемого депривацией сна, представляется довольно интересной и логичной гипотезой в теории зрения концепции локализованных (топических) паттернов сна и бодрствования в ЦНС. Такая теория хорошо согласуется с изменением активности ГАМК в результате действия ЛС, а также соотносится с ЛИ дефектами в прочих нейромедиаторных системах, важных в аспекте поведенческих реакций (например, в серотонинергической системе) [108, 109]. Здесь следует отметить, что нейротрансмиттерные процессы, опосредованные серотином, в целом ассоциируются с повышенной двигательной активностью в период сна [110, 111].

## ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска ЛИ снохождения в настоящее время не установлены, т.к. эта проблема начала активно изучаться только в последние годы [5]. К тому же, как уже было упомянуто выше, абсолютное количество публикаций, посвященных данной проблеме, представляют собой описание отдельных клинических случаев. Тем не менее, предпринимаются попытки выделить факторы риска возникновения ЛИ снохождения, среди них особое внимание уделяется наличию у больного эпизодов снохождения в анамнезе или в семейном анамнезе, совместному применению 2 и более ЛС, который могут спровоцировать развитие снохождения, лекарственному взаимодействию, совместному употреблению потенциальных препаратов-индукторов с алкоголем (например, сочетание запеклона и алкоголя) [5].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

### Клиническая картина

Чаще всего эпизод снохождения происходит в первой половине ночи, когда со стороны структуры сна максимально преобладают глубокие стадии (3–4) медленного сна [1]. Сомнамбулическое поведение может быть обыденным, стереотипным (человек может присесть в кровати, встать ногами на кровать, что-то говорить («бормотать»), прыгать на кровати, кататься по кровати, может встать с кровати). Оно также может быть сложным, например, одеваться, готовить еду [1, 2]. Если это ребенок, он может пойти взять игрушку и играть в нее. Если взрослый, то он может взять какую-то вещь и смотреть на нее, прижимать к себе, сесть в машину, завести ее и поехать, может выходить из комнаты, квартиры, открывать двери и окна, что увеличивает риски травматизации [1, 2]. К опасным формам поведения при сомнамбулизме относятся: падение с высокой точки, выход из дома, нападение на другого человека, находящегося в пределах близости, прохождение в стеклянную дверь или окна. Пациенты не чувствуют боль, и не знают, что получили травму, пока не проснутся. На обращенную речь пациент в этом состоянии чаще всего не реагирует (не отвечает), говорить невпопад, но может давать и правильные ответы (так называемое «рапортное сноговорение») [1, 2]. В большинстве случаев действия во время эпизода носят бессмысленный характер [1, 2]. Эпизод заканчивается самопроизвольно – пациент возвращается в постель или укладывается спать в другом месте (ванна, коврик у двери, кухня и т.п.). Эпизоды могут длиться от нескольких секунд до 30 минут и более [85].

При попытке разбудить пациента во время эпизода снохождения он может оказать сопротивление, вплоть до агрессии, после пробуждения сохраняется конфузионное состояние и дезориентация [1]. Важной характеристикой снохождения является отсутствие на утро воспоминаний о случившемся [1, 2]. Связь приступа с содержанием сновидений отсутствует [1, 2, 7]. Однако, существует доля пациентов, которые помнят определенные элементы эпизодов снохождения: так, например, 74% пациентов сообщают, что помнят эмоции (страх, гнев, разочарование, беспомощность), которые испытывали во время эпизодов снохождения [2]. Таким образом, многие пациенты могут вспомнить хотя бы отдельные моменты эпизода после пробуждения, и, следовательно, предполагается, что полная амнезия на события не всегда встречается у взрослых пациентов [2].



Сомнамбулизм, который возник у взрослых *de novo* (взрослый сомнамбулизм), сопровождается более сложным поведением, ретроградной амнезией, спутанным сознанием, ненормальным сексуальным поведением, связанным со сном. Взрослому сомнамбулизму свойственны риски получения серьезных травм как для спящего, так и для партнера по кровати или других лиц [4].

Также пациенты могут предъявлять жалобы на чрезмерную дневную сонливость, которая в ряде случаев влияет на качество жизни и социальную активность пациента. Кроме того, снохождение часто сопровождается и другими нарушениями сна: бруксизмом, ночными кошмарами, расстройствами дыхания во сне и движений во сне [112].

## Диагностика

Критерии диагностики снохождения [1, 113]:

- A. Выполняются клинические критерии парасомний из группы расстройств пробуждения.
- B. Пробуждение сопровождается хождением или другими видами комплексного поведения вне постели.

Критерии расстройства пробуждения [1, 113]:

- A. Имеются повторяющиеся эпизоды неполного пробуждения ото сна.
- B. При попытке вступить в контакт с человеком во время этих эпизодов отклик отсутствует или несоответствующий.
- C. Во время эпизода у пациента отсутствует осознание или сновидение.
- D. Имеет место полная или частичная амнезия эпизода наутро.
- E. Это нарушение нельзя объяснить наличием другого расстройства сна, психическим заболеванием, приемом лекарственных или других препаратов.

Общие критерии снохождения (American Academy of Sleep Medicine [112]) включают (требуется наличие всех ниже приведенных критериев):

- наличие у пациента повторяющихся эпизодов неполного пробуждения ото сна;
- при попытках вступить в взаимодействие с пациентом во время эпизодов сомнамбулизма эмоциональный отклик отсутствует ли не соответствует контексту;
- во время эпизода сомнамбулизма у пациента отсутствует осознание происходящего, сновидения;
- могут присутствовать изменения в эмоциональном состоянии при пробуждении от эпизода;
- во время эпизода наличие неуместного или бессмысленного поведения, опасного или потенциально опасного поведения;
- ночные пробуждения сопровождаются хождением или другими формами поведения пациента в кровати;
- на утро у пациента присутствует полная или частичная амнезия перенесенного эпизода снохождения;
- симптомы нельзя объяснить наличием у пациента других нарушений сна, психических, неврологических расстройств, приемом ЛС и развитием НР ЛС.

В основном диагностика строится на изучении поведенческого рисунка эпизода снохождения, зафиксированного родственниками пациента. Применяется шкала оценки парасомниальных форм поведения – Paris Arousal Disorders Severity Scale (PADSS), которая оценивает их частоту от 2 до 7 ночей, проявления, и последствия; фиксируются нарушение сна, травмы, усталость и психологические последствия [114]. В ходе сбора анамнеза пациента оценивается наличие расстройств настроения (Beck Depression Inventory, BDI), прием психотропных препаратов, т.к. отмечено, что прием стимуляторов, препаратов

лития, антидепрессантов, нейролептиков влияет на эпизоды сомнамбулизма [2, 5]. Оценивается наличие полипрагмазии и НР от приема антибиотиков, противоэпилептических препаратов [2, 5]. Применяется шкала Epworth Sleepiness Scale (ESS) для оценки дневной сонливости, Insomnia severity index (ISI) — для исключения/выявления инсомнии, удовлетворенность качеством жизни оценивается с помощью Short Form Health Survey (SF-36) [2]. Отдельно рекомендуется уделять внимание оценке насильственного поведения (физическое, агрессивное или потенциально опасное поведение для пациента и его родственников), боли во время эпизодов парасомнии [2, 115, 116].

Для постановки диагноза снохождения кроме собственно хождения во время сна требуется подтвердить наличие нарушенного сознания или способности связно мыслить [1]. Кроме того, требуется, чтобы в это время имел место один из следующих симптомов: трудности при попытке пробудить пациента, спутанность его мыслей во время пробуждения, полная или частичная амнезия эпизода, наличие привычной активности в непривычное время, опасное или потенциально опасное поведение [1]. Если снохождение является проявлением другого расстройства сна или оно является ЛИ, ставится диагноз другой формы парасомнии [1].

Полисомнографическое исследование у пациентов со снохождением может демонстрировать высокую представленность дельта сна, спектральный анализ ЭЭГ во время сна — высокую мощность дельта-ритма [1]. Однако, проводить полисомнографическое исследование с регистрацией показателей сна обычно для подтверждения диагноза снохождения не требуется. Во время приступа можно зарегистрировать лишь множественные артефакты на ЭЭГ и признаки вегетативной активации (учащение пульса, дыхания и т.д.), возникающие в 3-й или 4-й стадиях медленного сна [1]. Тем не менее, следует всегда учитывать возможность развития во время сна похожего по картине эпилептического припадка — височного автоматизма (эпилептические височные автоматизмы) [1].

## Дифференциальная диагностика

Снохождение, в том числе ЛИ снохождение, необходимо дифференцировать от имеющего сходство клинической симптоматики эпилептических автоматизмов при височной эпилепсии (эпилептические припадки составляют около 3% снохождений), ужасов сна, парасомний, связанных с фазой сна с быстрыми движениями глаз, наркотической амнезии, сонного опьянения (спутанное возбуждение) [1]. Необходимо также исключить заболевания / состояния, которые могут способствовать возникновению эпизодов снохождения: повышенная температура тела, аритмии, ночные приступы бронхиальной астмы, гастроэзофагеальный рефлюкс, приступы ночного апноэ сна, психические расстройства, употребление наркотических и психотропных веществ [1].

## ЛЕЧЕНИЕ

Главным в лечении ЛИ снохождения является отмена препарата-индуктора [2, 11, 12]. Если же это по каким-то причинам невозможно, следует рассмотреть вопрос о снижении его дозы [2, 11, 12].

Клинические рекомендации по лечению снохождения в настоящее время отсутствуют. Лечение носит комплексный характер, включающий в себя когнитивно-поведенческую психотерапию и, при необходимости, психофармакотерапию [2].

*Немедикаментозное лечение.* Главной опасностью снохождений является возможность самотравматизации [1, 2]. Поэтому необходимо обеспечить безопасное окружение сна: исклю-

чение стеклянных дверей, бьющихся напольных предметов, ограничить возможности выхода на балкон или открывания окон [1, 2]. Обсуждается режим сна: достаточное ли количество сна получает пациент, ложится ли в постель вовремя [1, 2]. Перед сном следует исключить употребление стимулирующих напитков и продуктов (кофе, кола, шоколад и др.) [1]. Лишения сна необходимо избегать [2]. Следует обратить внимание на то, чтобы у пациента с снохождением была возможность возвращаться в кровать [2]. Запланированный дневной сон может уменьшить глубину ночного сна и уменьшить количество пробуждений [2]. Однако, в настоящее время отсутствуют исследования по эффективности подобной тактики немедикаментозного лечения снохождения [2]. Когнитивная терапия направлена на поиск психологических конфликтов пациента, усилению чувства контроля над эпизодами снохождения [2]. При наличии насильственных форм поведения при эпизодах сомнамбулизма пациентов обучают поведенческим техникам управления импульсивной агрессией, рекомендуют воздержаться от алкоголя и наркотических средств, которые усугубляют импульсивность [2, 7, 115, 117].

В лечении снохождения применяется также гипнотерапия [2, 7].

*Медикаментозная терапия.* В случае высокой частоты возникновения эпизодов снохождения и их интенсивности назначается курс лечения бензодиазепинами (клоназепам (0,25–2 мг), нитразепам (1,25–5 мг)), продолжительностью 1–3 недели; препарат следует принимать за 1 час перед сном с целью достижения максимальной концентрации ЛС в крови в первой половине ночи [1]. Препараты этой группы уменьшают возбуждение, тревогу, подавляют медленный сон, но не всегда адекватно контролируют снохождение. Для лечения снохождения также применяются ТЦА (амитриптилин) и ГАМКергический ноотропный препарат аминофенилмасляная кислота, хотя их эффективность не доказана [1].

## ПРОФИЛАКТИКА

Основным направлением профилактики ЛИ снохождения, как и других ЛИЗ, является отказ от назначения ЛС, применение которых ассоциировано с повышенным риском его возникновения [11, 12], особенно у пациентов, у которых в анамнезе уже имелись эпизоды снохождения, даже в детском возрасте. Если же это невозможно, пациент и его родственники должны быть проинформированы о наличии у препарата подобной НР и проинструктированы о том, что в случае возникновения снохождения они должны незамедлительно связаться с лечащим врачом [12]. К профилактическим мероприятиям снохождения в целом, в том числе и ЛИ снохождения, относят соблюдение гигиены сна [2]: пациент должен иметь достаточное количество сна, ложиться в кровать вовремя и т.д. Перед сном рекомендуется исключить психические перегрузки и прием стимулирующих веществ (кофе, шоколад, кока-кола и др.) [1, 2].

## ОТДЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАНО С ВОЗНИКНОВЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОГО СНОХОЖДЕНИЯ

### Агонисты бензодиазепиновых рецепторов и другие модуляторы гамма-аминомасляной кислоты

Данные о ЛИ снохождении, ассоциированном с приемом *золтидема* (*Z-снотворные средства*), представлены в кросс-секционных исследованиях [15, 16], маркетинговых или открытых исследованиях [17–19], а также имеется описание клинических случаев золпи-

дем-индуцированного снохождения у 16 взрослых [20–33] и у 2-ух подростков [34, 35]. В двух обзорах постмаркетинговых исследований взрослых пациентов было показано, что частота снохождения, ассоциированного с применением золпидема, составляет 0,5% [17] и 1,1% [18]. У детей и пациентов психиатрического профиля частота золпидем-индуцированного снохождения выше – 2,2% [19] и 5,1% [16] соответственно.

Клинические случаи снохождения, вызванного золпидемом, включали как пациентов со сложными историями болезни или тех, кто одновременно принимал другие ЛС [16, 20, 22, 24–26, 35–38], так и пациентов, которые в остальном были здоровы, если не считать проблемы снохождения [23, 28, 30, 31]. Так, опубликован один клинический случай одновременного приема золпидема и противосудорожного препарата (вальпроевая кислота) перед возникновением снохождения [25]. В одном из клинических исследований сообщалось, что спровоцировать снохождение могло сочетание золпидема с алкоголем [31]. Анализ отдельных сообщений показывает, что, хотя имеются случаи снохождения как следствие приема более высоких, чем рекомендуемые, доз золпидема [23, 26, 38], чаще всего золпидем вызывал снохождение при его приеме в рекомендуемых дозах [20, 21, 24, 27, 28, 30, 36, 37]. Только в одном случае сообщалось о наличии в анамнезе пациента факта снохождения в детстве [28], во всех остальных случаях пациенты впервые столкнулись со снохождением после начала лечения золпидемом, поскольку у них в анамнезе не было ни одного случая снохождения.

В 2021 г. М. Yanes Baonza и соавт. [21] опубликовали результаты систематического обзора, посвященного изучению данных научной литературы (до июля 2020 г.) о различных нарушениях сна, ассоциированных с применением золпидема. В этом обзоре авторы представили обобщенные данные о 148 пациентах (79 пациентов из 23 отчетов о случаях и 5 серий случаев; 69 пациентов из 1454, принимавших золпидем (4,7%) из трех наблюдательных клинических исследований). В публикациях сообщалось о различных типах нарушения поведения во сне, ассоциированных с применением золпидема, однако наиболее распространенными из них были снохождение и расстройства пищевого поведения во сне. При оценке причинно-следственной связи в 88% случаев она была расценена как вероятная.

В отличие от большого количества литературных данных о золпидем-индуцированном снохождении, систематический обзор [5] выявил только два сообщения о случаях, в которых описывалось снохождение, вызванное приемом *залеплона* [39, 40] и одну публикацию клинического случая его возникновения на фоне применения *зопиклона* [41]. Из двух случаев применения залеплона в одном случае доза препарата была низкой [39], а в другой публикации описывается возникновение снохождения вследствие передозировки залеплона [40].

Бензодиазепины представляют собой структурно сходный класс соединений, которые действуют как аллостерические модуляторы ингибирующего нейромедиатора ГАМК на ГАМК-рецепторах [5]. Это происходит в результате связывания с бензодиазепиновыми рецепторами, которые являются частью ГАМК-рецепторного комплекса [118, 119]. В связи с широким спектром проблем, связанных с применением бензодиазепинов, включая риски появления зависимости и нарушений психомоторных и когнитивных функций (особенно при применении бензодиазепинов длительного действия, назначаемых для лечения инсомнии), была разработана вторая группа модуляторов ГАМК-рецептора [5]. Это так называемые «Z-препараты», которые включают золпидем, зопиклон и залеплон. Их действие отличается от действия классических бензодиазепинов [120], отчасти потому, что они действуют только на подмножество бензодиазепиновых рецепторов. Этот класс препаратов отличает меньшая частота НР по сравнению с бензодиазепинами. Кроме того, эти ЛС характеризуются короткой продолжительностью действия, хотя она и варьирует в зависимости от конкретного ЛС из группы Z-снотворных. Короткая продолжительность

действия имеет два предполагаемых преимущества. Во-первых, риск развития седативного эффекта утром после пробуждения в таком случае очень низкий, в отличие от ряда представителей класса бензодиазепинов. Во-вторых, существует потенциал для компенсаторных изменений структуры сна во второй половине ночи, когда Z-снотворные не оказывают прямого действия. Все три из наиболее часто используемых Z-препаратов, золпидем, зопиклон и залеплон, были ассоциированы с возникновением снохождения. Наиболее высок риск появления снохождения на фоне лечения золпидемом, первым разработанным препаратом этой группы. В инструкции по применению препарата золпидем содержится предупреждение, что при сочетании золпидема с алкоголем и другими веществами, угнетающими ЦНС, а также при приеме в дозах, превышающих максимальную рекомендуемую дозу в 10 мг, может возникнуть снохождение [121]. Однако имеющиеся в научной литературе данные показывают, что риск возникновения снохождения, ассоциированного с применением золпидема, не зависит от его дозы, возраста пациента, наличия эпизодов снохождения в анамнезе и других сопутствующих заболеваний. Более высокая частота возникновения снохождений у психиатрических пациентов, может свидетельствовать о том, что риск появления снохождения увеличивает взаимодействие золпидема с другими ЛС, также этот факт может отражать более пристальное наблюдение за пациентами данной категории [5]. Отсутствие сообщений о пациентах, принимающих золпидем, которые ранее страдали снохождением, также может быть следствием того, что пациент и/или лечащий врач в такой ситуации не рассматривают снохождение как НР золпидема и поэтому не сообщают о нем в соответствующие структуры фармаконадзора [5].

Применение двух более «старых» снотворных препаратов, которые сейчас редко используются, *хлоралидрата* [44] и *метаквалона* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) [45, 46] также было ассоциировано со снохождением. В литературе имеется сообщение о возникновении снохождения на фоне применения *суворексанта* [73]. Низкая частота случаев снохождения была отмечена как НР в клинических испытаниях препарата *натрия оксибутирата* для лечения катаплексии [47].

Механизм действия хлоралидрата [69] не известен, но данные об эффективности антагониста бензодиазепиновых рецепторов флумазенила в лечении передозировки хлоралидрата [105] позволяют предположить, что он усиливает ГАМКергическую активность посредством воздействия на бензодиазепиновые рецепторы [5]. Было показано, что метаквалон (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) [45, 46] усиливает активность ГАМК, но посредством механизма, не зависящего от сайта связывания бензодиазепинов [122]. Натрия оксибутират использовался в терапевтических целях в ограниченном ряде стран в качестве седативного и снотворного средства [47]. Он также является метаболитом ГАМК и может действовать как нейромедиатор. Оксибутират натрия действует двунаправлено: на рецептор ГАМК<sub>в</sub> и на рецептор  $\gamma$ -оксибутирата (*англ.*:  $\gamma$ -hydroxybutyrate receptor, GHB<sub>R</sub>), первоначально идентифицированный как белок GPR172A – метаботропный трансмембранный рецептор, сопряженный с G-белком [5, 47]. Существуют определенные доказательства того, что рецепторы  $\gamma$ -оксибутирата могут модулировать действие ГАМК, по крайней мере, некоторых подтипов ГАМК-рецепторов, и вполне возможно, что именно этот механизм лежит в основе возникновения снохождения на фоне применения натрия оксибутирата [5].

## Противоэпилептические средства

Имеется описание двух клинических случаев возникновения снохождения на фоне приема противоэпилептического препарата *топирамата* [42, 43]. Так, В. Varkey и

L. Varkey [43] описали клинический случай развития снохождения, ассоциированного с лечением топираматом, у 27-летнего мужчины. Пациент страдал мигренью в течение 5 лет, у него наблюдался 1 приступ в неделю, сопровождающийся выраженной тошнотой, рвотой, светобоязнью и фонофобией. Его старший брат страдал такой же головной болью с меньшей частотой приступов и не принимал никаких ЛС. При неврологическом обследовании и по данным КТ головного мозга не было выявлено отклонений от нормы. Для лечения мигрени пациент ранее принимал пропранолол, вальпроевую кислоту, амитриптилин и флунаризин (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) в различных комбинациях, однако без значимого эффекта. Затем пациенту был назначен топирамат по 100 мг/сут. Через 2 недели после начала приема топирамата у него возникли два эпизода снохождения. Пациент отрицал наличие в анамнезе чрезмерной дневной сонливости, катаплексии, эпизодов паралича при пробуждении, гипногических или гипнопомпических галлюцинаций, плохого ночного сна и наличие в семейном анамнезе нарушений сна или эпизодов снохождения. Были проведены 24-часовая видео-ЭЭГ и полисомнография, чтобы исключить какие-либо эпилептические нарушения или нарушения сна. Лечение топираматом было прекращено, в последующем, за время нахождения под наблюдением в течение 6 месяцев, эпизодов снохождения не возникало, однако приступы мигрени вернулись с прежней частотой. Пациент отказался от повторного приема топирамата и был снова переведен на прием флунаризина и вальпроевой кислоты [43].

Позднее T. Mathew и соавт. [42] описали еще один клинический случай развития снохождения у женщины 35-ти лет на фоне приема топирамата. Пациентка страдала мигренью без ауры в течение последних 7 лет, по поводу чего ей и был назначен топирамат в дозе 25 мг на ночь с профилактической целью. В первый день после приема топирамата пациентка спала спокойно. На следующий день пациентка приняла вторую дозу топирамата 25 мг в 22.00 и легла спать, затем примерно через 2 часа сна у нее случился эпизод снохождения. Пациентка приняла 25 мг топирамата на третий день и в эту ночь вновь случился аналогичный эпизод снохождения. Продолжительность и время события были такими же, как и при первом эпизоде, как сообщил муж пациентки. Пациентка боялась продолжать прием топирамата и самостоятельно прекратила его прием на четвертый день. Больше эпизодов снохождения у нее не было. Привычная продолжительность сна пациентки составляла около 6–7 часов. Пациентка не сообщила об изменении продолжительности сна, каких-либо изменениях в уровне стресса или о каких-либо гриппоподобных симптомах после начала приема топирамата. В анамнезе у нее не было никаких признаков какого-либо расстройства дыхания во сне или сомнилокви (речевая активность во время сна). Пациентка отрицала какую-либо предыдущую историю снохождения или наличие нарушений сна в семейном анамнезе. Никаких других ЛС она не принимала. Пациентке было предложено проведение полисомнографии на фоне приема топирамата, однако она не хотела принимать препарат снова [42].

Интересно, что в первом клиническом случае (мужчина 27 лет) эпизод снохождения также случился у пациента с хронической мигренью [43]. Тот факт, что снохождение возникло на второй день при приеме малой дозы топирамата (25 мг), свидетельствует об идиосинкразической реакции, а не о дозозависимой НР. Лобная эпилепсия является важным дифференциальным диагнозом эпизодов снохождения. Однако лобные эпилепсии очень редко проявляются только чистым снохождением и имеют более короткую продолжительность. В анамнезе у обоих пациентов и у членов их семей судороги отсутствовали.

Мигрень и снохождение имеют интересную связь. Серотонин играет важную роль и в патогенезе мигрени, и в регуляции медленноволнового сна. У пациентов с мигренью распространенность снохождения в шесть раз выше. Предрасполагающие факторы и физиологические пути развития мигрени и снохождения являются сходными [123]. Серото-

нинергическая система головного мозга может играть важную роль в патофизиологии снохождения. E. Saxe и B. Jones [124] обнаружили, что микроинъекция серотонина в холинергические базальные нейроны во время сна увеличивает дельта-активность ЭЭГ у крыс. Более того, у половины крыс, которым вводили серотонин, наблюдали аномальные эпизоды бодрствования, ассоциированные с высокой дельта-активностью. Эти эпизоды бодрствования характеризовались открытыми глазами и спокойным поведением и фактически напоминали снохождение у людей [124].

Серотонин, ГАМК и глутамат играют важную роль в регуляции цикла сон – бодрствование. Серотонинергические нейроны наиболее активны во время бодрствования и наиболее быстро активизируются во время непрерывной двигательной активности, такой как ходьба или бег [125]. ГАМК играет важную роль в медленном сне, в то время как глутамат – в быстром сне. Было высказано предположение, что во время медленного сна именно ГАМК обуславливает деактивацию возбуждающих систем, связанных с бодрствованием, а также генерацию собственных таламо-кортикальных колебаний. Возбуждающая аминокислота глутамат широко взаимодействует с холинергическими и холинорецепторными нейронами, вызывая экспоненциальное увеличение мезопонтинной и мостовой ретикулярной активности, ассоциированное с активацией быстрого сна. Глутаматергические клетки моста передают сигналы тормозным глицинергическим и ГАМКергическим клеткам продолговатого мозга, которые, в свою очередь, подавляют соматические двигательные нейроны, вызывая атонию быстрого сна. Также известно, что топирамат, про-ГАМК и антиглутаматный агент, повышает уровень серотонина у детей с мигренью [125]. T. Mathew и соавт. [42] предполагают, что топирамат благодаря своему про-ГАМК- и антиглутаматному действию способствует медленному сну, а за счет повышения уровня серотонина способствует двигательной активности. Это может обуславливать появление нарушений двигательной активности во время медленного сна, что, в свою очередь, может привести к возникновению снохождения.

Механизмы действия топирамата связаны с блокадой натриевых и кальциевых каналов, повышением активности ГАМКергической и блокадой глутаматергической систем, что приводит к ослаблению эпилептиформных разрядов в нервных клетках [5]. Топирамат блокирует натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполаризации мембраны нейрона. Он повышает активность ГАМК в отношении некоторых подтипов ГАМК-рецепторов (в том числе ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов), а также модулирует активность (повышает активность) самих ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов, тем самым подавляя деполаризующие возбуждающие реакции, опосредованные ГАМК<sub>A</sub>, препятствует активации каинатом подтипа каинат / АМПК ( $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов к глутамату, не влияет на активность N-метил-D-аспартата (*англ.*: N-methyl-D-aspartate, NMDA) в отношении подтипа NMDA-рецепторов [5]. Эти эффекты топирамата являются дозозависимыми при концентрации препарата в плазме крови от 1 мкмоль до 200 мкмоль, с минимальной активностью в пределах от 1 мкмоль до 10 мкмоль [5]. Топирамат блокирует Ca<sup>2+</sup>-каналы L-типа, у него также отмечено влияние и на K<sup>+</sup>-каналы, предположительно опосредованное активацией Ca<sup>2+</sup>-каналов L-типа [5]. Тормозные эффекты топирамата в области бензодиазепиновых рецепторов обусловлены в основном увеличением внутриклеточного притока ионов Cl<sup>-</sup> [5].

Снохождение на фоне применения топирамата может возникнуть из-за усиления активности ГАМК через его действие на подтипы бензодиазепиновых рецепторов (хотя и не совсем такие же, как подтипы, на которые действуют Z-препараты), тем более, что применение других ЛС, которые блокируют Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-каналы, а также препаратов, которые блокируют АМРА/каинатные рецепторы, не было ассоциировано с возникновением снохождения [5].

## Антидепрессанты

Препараты из нескольких классов антидепрессантов ассоциированы с появлением снохождения, включая ТЦА (*амитриптилин* [48]), СИОЗС (*пароксетин* [49, 126], *флуоксетин* [50] и *сертралин* [49]), ингибиторы обратного захвата норадреналина (*ребоксетин* [52]), атипичные антидепрессанты (*миртазапин* [51], *бупропион* [57, 58]).

J. Ferrándiz-Santos и A. Mataix-Sanjuan [48] описали клинический случай развития снохождения у 50-летней женщины на фоне приема амитриптилина. В анамнезе в течение 2-х лет у пациентки была АГ, по поводу которой она принимала амлодипин 10 мг/сут, и гиперлипидемия, которую корректировала с помощью диеты. НР на фоне приема амлодипина не отмечала. Пациентка в течение 4-х месяцев страдала беспокойством, нарушением засыпания, нервозностью и легкой депрессией, в связи с чем ей был назначен амитриптилин в дозе 50 мг/сут с последующей титрацией до 150 мг/сут до улучшения симптомов депрессии. На фоне приема амитриптилина 150 мг/сут у пациентки впервые в жизни возник эпизод снохождения. В анамнезе у нее не было снохождения или других нарушений сна, судорог, травм головы, злоупотребления алкоголем или серьезных стрессовых событий. Лабораторные исследования, включая общий клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, трийодтиронин и тиреотропный гормон, были в пределах референсных значений. Психиатрическая оценка не выявила сопутствующего тяжелого психопатологического состояния, ЭЭГ была нормальной. Пациентке было рекомендовано постепенное снижение дозы амитриптилина на 25 мг/сут в течение одной недели, до полного прекращения приема. Приступы снохождения прекратились, когда дозировка амитриптилина была снижена до 75 мг/сут. В общей сложности прием амитриптилина был прекращен через три недели [48].

A. Aiao и соавт. [49] описали клинический случай возникновения снохождения на фоне приема пароксетина у 34-летней ВИЧ-положительной женщины. Основные жалобы были связаны с депрессивным настроением, ощущением беспокойства со случайными приступами паники на фоне семейных (ее муж был разочарован и напуган ВИЧ-статусом пациентки и подумывал о расторжении брака) и финансовых трудностей. В анамнезе у пациентки имелся гепатит С (2 года) и ВИЧ-инфекция (12 лет), она заразилась в результате гетеросексуальной активности. По поводу ВИЧ-инфекции принимала ламивудин 150 мг и зидовудин 300 мг ежедневно с момента постановки диагноза. Экспертиза психического статуса выявила сговорчивую и ухоженную молодую женщину. Психомоторных отклонений не было. В подростковом возрасте пациентка уже обращалась за психиатрической помощью, что было связано с ранним сексуальным насилием. Она призналась, что в то время злоупотребляла алкоголем, но отрицала употребление наркотических средств. Она никогда не лечилась психоактивными препаратами и не госпитализировалась в психиатрическое отделение. При физикальном осмотре состояние было в пределах нормы. Лабораторные исследования включали общий анализ крови, электролиты, печеночные ферменты и креатинин: анализируемые показатели были в пределах референсных значений. Количество CD4+ составило 600 клеток/мм<sup>3</sup> с вирусной нагрузкой 6000 копий/мл. При первоначальном обследовании был поставлен диагноз расстройства адаптации со смешанной тревогой и депрессивным настроением со злоупотреблением психоактивными веществами в стадии ремиссии. Пациентка была направлена на краткосрочную поддерживающую психотерапию, на которую она дала положительный ответ. Через три месяца у нее случился рецидив с повторяющимися симптомами депрессии и тревоги. После повторного приема пациентке был назначен пароксетин в дозе 10 мг/сут с постепенным повышением до 20 мг/сут в течение двух недель. На фоне приема пароксетина в дозе 20 мг/сут состояние с положительной динамикой — улучшилось настроение и уменьши-



лись беспокойство и плаксивость. Однако, через три дня приема пароксетина в дозе 20 мг/сут у пациентки случился эпизод снохождения. Эти эпизоды происходили в количестве до трех раз за ночь, свидетелями чего были ее родственники. Пациентка отрицала какие-либо нарушения режима сна, снохождение или другие нейровегетативные признаки у себя или своих родственников в анамнезе. Пациентке было рекомендовано снижение суточной дозы пароксетина до 10 мг и через неделю приема такой дозы эпизоды снохождения прекратились полностью. Через две недели после приема дозы 10 мг/сут у пациентки возник рецидив депрессии с ухудшением настроения, снижением аппетита, чувством вины, повышенной плаксивостью. При повторном увеличении дозы пароксетина до 20 мг эпизоды снохождения возобновились. Из-за возможности травм при снохождении прием пароксетина был прекращен и заменен сертралином в дозе 50 мг/сут, с последующей титрацией дозы до 100 мг/сут. Через четыре дня после увеличения дозы сертралина до 100 мг у пациентки вновь развились эпизоды снохождения. Тем не менее, на этой дозе сертралина симптомы депрессии и беспокойства улучшились. В связи с тем, что во время снохождения у пациентки не отмечалась травматизация, пациентка отказалась попробовать альтернативный антидепрессант, несмотря на развитие такой НР, как снохождение, т.к. не хотела рисковать — боялась рецидива депрессии. Полисомнография для подтверждения диагноза снохождения и для документирования изменений в архитектуре сна пациентки во время приема пароксетина или сертралина не проводилась [49].

Согласно данным анамнеза и дополнительной информации, полученной от родственников, эпизоды снохождения возникали только после увеличения дозы пароксетина с 10 до 20 мг. Эти эпизоды исчезли при повторном снижении дозы препарата до 10 мг. Временной промежуток между назначением двух СИОЗС и снохождением может свидетельствовать о наличии причинно-следственной связи. Однако, нельзя упускать из виду возможность связи «болезнь — НР» [49]. Снохождение началось по мере улучшения психического расстройства пациента. Снохождение возникало после начала лекарственной терапии СИОЗС, потому что начало лекарственной терапии приводило к улучшению симптомов, улучшению характера сна, усилению 3-й и 4-й стадий сна и, таким образом, приводило к возникновению снохождения [49]. С другой стороны, наличие ВИЧ-инфекции у пациентки является дополнительным фактором риска, поскольку у людей с ВИЧ-инфекцией, как было выявлено в соответствующих исследованиях, имеются определенные изменения на ЭЭГ во сне [49]. К ним относятся, в частности, увеличение общего процента медленноволнового сна и повышение процентной представленности медленноволнового сна в более поздних циклах сна [127]. Однако, литературные данные противоречивы, т.к. в других исследованиях было обнаружено снижение продолжительности медленного сна и снижение процента стадии 2 NREM при наличии ВИЧ-инфекции [128]. Кроме того, у пациентки имелся гепатит С, что могло изменить метаболизм СИОЗС и привести к повышению их концентрации в сыворотке крови. Таким образом в данном клиническом случае эпизоды снохождения могут быть обусловлены кумулятивным эффектом наличия гепатита С, ВИЧ-инфекции, психического заболевания и назначенных СИОЗС [49].

U. Yilmaz и соавт. [50] изучали влияние флуоксетина в дозе 20 мг на некоторые нейрофизиологические параметры у мужчин с преждевременной эякуляцией. Было показано, что у 5 из 20 пациентов (25%) на фоне приема флуоксетина в дозе 20 мг/сут в течение месяца возникала НР в виде чувства усталости и снохождения.

Y. Yeñ и соавт. [51] описали клинический случай развития снохождения на фоне приема мirtазапина у 40-летней женщины. По поводу депрессии, продолжающейся в течение 1 года, пациентке был назначен мirtазапин 30 мг перед сном в течение 1 месяца. Депрессивные симптомы значительно улучшились, но бессонница с ранними утренними пробуждениями продолжалась. Поскольку пациентка отказалась от каких-либо других

психотропных препаратов, кроме мirtазапина, было принято решение увеличить его дозу до 45 мг/сут. На третий день приема мirtазапина в дозе 45 мг/сут у пациентки случился первый эпизод снохождения, который повторялся в течение 3 ночей подряд без каких-либо воспоминаний со стороны пациентки. Пациентка отрицала наличие психосоциального стресса, кумулятивной депривации сна, лихорадки или одновременного приема других ЛС в дополнение к мirtазапину. Физикальное обследование и лабораторные исследования, включая общий клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи и исследование функции щитовидной железы, не выявили каких-либо отклонений от нормы. На ЭЭГ не были обнаружены epileптитформные изменения. В анамнезе ни у пациентки, ни у членов ее семьи не было мании или гипомании, злоупотребления алкоголем или наркотическими средствами, снохождения или других нарушений сна, апноэ/храпа во сне, epileпсии или синдрома периодических движений конечностей во сне. Пациентке было рекомендовано приостановить прием мirtазапина на 1 день, а затем возобновить его прием в предыдущей дозе 30 мг/сут. Эпизоды снохождения сразу же прекратились и не рецидивировали при применении мirtазапина в дозе 30 мг/сут в течение 1 года [51].

У. Khazaal и соавт. [57] описали клинический случай развития снохождения на фоне приема бупропиона у мужчины 33 лет. Пациент курил с 18 лет и обратился за медицинской помощью, намереваясь сделать очередную попытку бросить курить. Ранее самостоятельные попытки бросить курить не увенчались успехом. В анамнезе у пациента не было парасомний, синдрома периодических движений конечностей во сне или других нарушений сна, психических расстройств, epileпсии или мигрени. Поскольку его отцу удалось бросить курить с помощью бупропиона год назад, пациент хотел получить такое же лечение. Мужчине был назначен бупропион СР по 150 мг утром в течение первых 3 дней, затем по 150 мг 2 раза в сутки. Параллельно один раз в неделю он получал мотивационное консультирование. Примерно через 5 дней лечения бупропионом его коллеги отметили более раздражительное и агрессивное поведение у обычно уравновешенного пациента. Через четырнадцать дней после начала лечения бупропионом он бросил курить. Через два дня после прекращения курения у пациента появились легкая эйфория и повышенный аппетит. На третьи сутки, как пациент бросил курить, у него начались эпизоды снохождения, причем у пациента была полная амнезия по поводу этих событий. Впоследствии в течение следующих 2 недель он продолжал ходить во сне. Кроме попытки бросить курить, никаких других стрессовых событий в жизни в этот период у пациента, с его слов, не было. Поскольку бупропион нельзя было исключить как фактор, способствующий возникновению снохождения, пациент прекратил принимать это ЛС через 5 недель от начала лечения, после чего у него был еще только один эпизод снохождения – в ночь после прекращения приема бупропиона. В дальнейшем, в течение следующих 3 месяцев наблюдения эпизодов снохождения у пациента не было, он также не вернулся к курению [57].

ТЦА повышают в головном мозге концентрацию моноаминов (серотонина, норадреналина, в меньшей степени дофамина), вследствие уменьшения поглощения их пресинаптическими окончаниями, способствуют накоплению этих медиаторов в синаптической щели и повышению эффективности синаптической передачи. Кроме влияния на указанные медиаторные системы ТЦА обладают также холинергической, аденолитической и антигистаминовой активностью [5]. Ключевым эффектом, по видимому, является увеличение концентрации серотонина в синаптической щели [5]. Новые классы ЛС данной группы обладают более специфическими механизмами действия. Так, СИОЗС в основном блокируют обратный захват серотонина, а СИОЗСиН блокируют обратный захват как серотонина, так и норадреналина. Ребоксетин обычно характеризуется как ингибитор обратного захвата норадреналина, но может рассматриваться и как ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина с относительно слабой серотонинергической активностью [52].

Действие серотонина и норадреналина связано с настроением, эмоциями, а также с мотивациями, целенаправленным поведением, вниманием, процессом мышления; считается, что в основе антидепрессивного действия СИОЗС и СИОЗСиН лежит усиление нейротрансмиссивных процессов в головном мозге, ассоциирующихся с положительными эмоциями и подавление тех из них, которые сопровождаются отрицательными эмоциями [129]. Оба этих нейромедиатора также играют важную роль в регуляции сна [5], поэтому применение антидепрессантов может приводить к нарушению структуры сна [5].

**Суворексант**, одобренный в США для лечения инсомнии, **антагонист орексина** для перорального приема, блокирующий оба типа его рецепторов, OX1R и OX2R (*англ.*: orexin receptor-1 and orexin receptor-1) [130]. Орексиновая нейропептидная сигнальная система является основным механизмом, обеспечивающим состояние бодрствования [130]. Нервные клетки, продуцирующие орексин, расположены в гипоталамусе и влияют на нейроны головного мозга, ответственные за процесс бодрствования [130]. Суворексант запускает физиологический процесс перехода мозга от состояния бодрствования ко сну путем обратимого блокирования связывания нейропептидов бодрствования (орексинов А и Б) с рецепторами OX1R и OX2R, тем самым подавляя поддержание бодрствования [130]. Суворексант не обладает прямой фармакологической активностью или способностью связываться с рецепторами ГАМК, серотонина, дофамина, норадреналина, мелатонина, гистамина, ацетилхолина или опиоидными рецепторами [130]. Поскольку это относительно новый препарат, частота и патофизиологические механизмы его потенциальной НР в виде снохождения нуждаются в дальнейшем изучении.

Бупропион, атипичный антидепрессант, его основным фармакологическим действием является селективное ингибирование обратного захвата норадреналина и дофамина, при этом отмечается незначительное угнетение обратного захвата серотонина [5]. Активный элемент данного ЛС селективно захватывается при помощи специфического дофаминового переносчика (*англ.*: the dopamine transporter, also dopamine active transporter, DAT) — трансмембранного белка [5]. Также он действует как антагонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Имеется мнение, что влияние бупропиона на структуру сна может реализовываться через эффекты, опосредованные рецепторами дофамина (D2) или с помощью норадренергического механизма [131]. Патофизиологические механизмы развития ЛИ снохождения, ассоциированного с применением бупропиона, нуждаются в дальнейшем изучении.

## Препараты лития

С развитием ЛИ снохождения ассоциируется также применение **препаратов лития** [53–56]. Литий широко используется при лечении биполярного расстройства, но механизм его действия для достижения этого терапевтического результата остается неясным [132]. Как и большинство ЛС, применяющихся для лечения депрессии, он оказывает влияние на серотонинергические системы, но также влияет и на активность дофамина [5]. Пока окончательно не установлено, какой из этих механизмов (или оба вместе) лежит в основе терапевтических эффектов лития. Причинно-следственная связь между применением препаратов лития и возникновением снохождения также нуждается в дальнейшем изучении. В этой связи представляют интерес результаты анализа базы данных фармаконадзора (VigiBase) ВОЗ, опубликованные в 2021 г. [133]: применение препаратов лития, также как и атипичных антипсихотиков (в отличие от типичных антипсихотиков) было статистически значимо ассоциировано с возникновением снохождения/синдрома приема пищи во сне.

## Антипсихотики (нейролептики)

С появлением эпизодов снохождения ассоциирован прием четырех атипичных нейролептиков: *оланзапина* [59–61], *кветиапина* [56, 62, 63], *рисперидона* [13] и *арипипразола* [14]. Из нейролептиков первого поколения, с возникновением снохождения ассоциировано применение *хлорпротиксена* [46], *перфеназина* [46] и *тиоридазина* [46, 64].

Т.Т. Kolivakis и соавт. [86] представили описание двух пациентов с ЛИ снохождением, ассоциированным с применением оланзапина. Первый пациент мужчина 63 лет, более 40 лет страдал шизофренией, по поводу которой наблюдался амбулаторно в специализированной клинике по лечению шизофрении. В течение нескольких лет он принимал рисперидон, но был переведен на оланзапин, доза которого впоследствии (через 10 месяцев после старта терапии оланзапином) была увеличена до 20 мг на ночь перед сном. После 1 недели приема этой дозы оланзапина пациент предъявил жалобу на снохождение в большинстве ночей, во время которых не было никаких травм. Снохождение было засвидетельствовано соседом по комнате. Доза оланзапина была постепенно (в течение 6 месяцев) снижена, оланзапин был отменен, и пациент начал вновь принимать рисперидон. Но даже тогда, когда пациент принимал всего 5 мг оланзапина, снохождения сохранялись, и прекратились сразу же, как только оланзапин был полностью отменен. В анамнезе и семейном анамнезе пациента отсутствовали эпилепсия, снохождение или другие парасомнии. КТ головного мозга и ЭЭГ были в норме. Другие ЛС, которые принимал пациент, включали вальпроат в дозе 1750 мг/сут и проциклидин в дозе 15 мг/сут [86].

Вторая пациентка женщина 62 лет, она также в течение многих лет (35 лет) страдала шизофренией, по поводу которой получала лечение локсапином [86]. Она начала принимать оланзапин, дозу препарата постепенно титровали и достигли максимальной дозы 20 мг на ночь перед сном. При очередном визите к врачу пациентка сообщила, что в течение 6 месяцев у нее имеют место эпизоды снохождения. К терапии был добавлен вальпроат, но снохождение продолжалось. Оланзапин был постепенно заменен на рисперидон (в течение 3 месяцев): частота эпизодов снохождения уменьшалась с уменьшением дозы оланзапина, а после его отмены снохождение прекратилось [86].

В двух исследованиях [134, 135] было показано, что оланзапин статистически значимо увеличивает медленноволновой сон. Вероятно, это опосредовано блокадой серотониновых рецепторов 5-НТ2С, поскольку, как было выявлено, ритансерин, антагонист 5-НТ2С, усиливает медленный сон [136]. Напротив, клозапин уменьшал медленноволновой сон у пациентов с шизофренией, которые ранее не принимали антипсихотические препараты [137].

В 2020 г. был описан первый клинический случай появления снохождения на фоне терапии рисперидоном [13]. Пациентом был 38-летний мужчина, у которого в течение трех месяцев наблюдались галлюцинации, бред референции, бормотание, нарушение физиологических функций, социального функционирования, снижение профессиональных навыков вплоть до профессиональной деградации. Лицензированный психиатр поставил ему диагноз «шизофрения» в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и связанных с ними проблем со здоровьем (МКБ-10), и он прошел курс лечения атипичным антипсихотическим препаратом рисперидоном в дозе 2 мг/сут, которую постепенно в течение трех месяцев увеличивали до 6 мг/сут. Пациент приходил на визиты к лечащему врачу ежемесячно. В течение шести месяцев лечения была достигнута ремиссия, и доза рисперидона была снижена до 3 мг/сут, при этом пациент чувствовал себя хорошо, и симптомы шизофрении больше не появлялись. После года ремиссии жена пациента сообщила о нескольких эпизодах снохождения с открытыми глазами и громким разговором. Она упомянула, что пациент перекладывал свою

одежду и личные вещи в своей комнате, в это время он не мог отвечать на вопросы своей жены. Он возвращался в постель и продолжал спать, не помня об этом событии на следующий день. У него не было бреда и галлюцинаций, и он был относительно работоспособен. В анамнезе у пациента, в том числе в семейном анамнезе, случаи снохождения отсутствовали. Также у пациента не было вредных привычек: он не злоупотреблял алкоголем, какими-либо психоактивными веществами, не курил. Пациенту был назначен клоназепам в дозе 0,5 мг на ночь, он продолжил прием рисперидона, но его доза была снижена до 2 мг/сут. Во время следующего ежемесячного визита к врачу его жена не сообщила ни об одном эпизоде снохождения, в течение последующих трех месяцев наблюдения снохождения также не наблюдалось [13].

C.W. Chu и соавт. [14] описали клинический случай снохождения, ассоциированного с приемом низкой дозы арипипразола. Женщина 49 лет, замужняя, с высшим образованием, работающая курьером, в течение 3 лет наблюдалась амбулаторно у психиатра в связи с инсомнией (трудности инициации и поддержания сна) и дневной сонливостью, которые привели к снижению работоспособности в дневные часы. При физикальном и неврологическом осмотре патологии не обнаружено. У пациентки в анамнезе не было серьезных соматических заболеваний, злоупотребления психоактивными веществами и алкоголем, эпизодов снохождения. Семейный анамнез также был неотягощен. Несмотря на возраст, менструации были регулярными. В течение 3х лет пациентка получала золпидем в дозе 6,25 мг на ночь с положительным эффектом — симптомы инсомнии были купированы. В мае 2017 г. у нее развился серьезный депрессивный эпизод (подавленное настроение, усталость, потеря интересов, снижение концентрации внимания и чрезмерное чувство вины). К терапии золпидемом был добавлен флуоксетин в дозе 20 мг, но в связи с появлением выраженных НР (тошнота и др.) через 2 недели прием флуоксетина был прекращен, а пациентке был назначен арипипразол в дозе 2,5 мг. Через две недели после начала приема арипипразола муж и сын пациентки заметили, что она просыпается посреди ночи и входит в их комнату с какой-то бессвязной речью. В течение 2 недель родственники отметили 8 эпизодов снохождения, утром пациентка об этих событиях не помнила. Обращает на себя внимание тот факт, что при применении золпидема в виде монотерапии эпизодов снохождения зафиксировано не было, поэтому снохождение было расценено как НР именно арипипразола, препарат был отменен. В последующие 2 недели пациентка принимала только золпидем и эпизодов снохождения у нее не было. Однако ее депрессивные симптомы все еще персистировали и прием арипипразола был возобновлен в прежней дозе 2,5 мг; однако у нее снова появились эпизоды снохождения и прием арипипразола был окончательно прекращен. В последующие 6 месяцев пациентка получила 12 еженедельных сеансов психотерапии и продолжила прием золпидема; эпизодов снохождения за это время не наблюдалось [14].

Арипипразол — частичный агонист D2-дофаминовых и 5-HT<sub>1A</sub>-серотониновых рецепторов и антагонист 5-HT<sub>2</sub>-серотониновых рецепторов [138]. Препарат обладает высокой аффинностью *in vitro* к D2- и D3-дофаминовым рецепторам, 5-HT<sub>1A</sub>- и 5-HT<sub>2A</sub>-серотониновым рецепторам и умеренной аффинностью к D4-дофаминовым, 5-HT<sub>2C</sub>- и 5-HT<sub>7</sub>-серотониновым рецепторам, α<sub>1</sub>-адренорецепторам и H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам [138]. Арипипразол может увеличивать продолжительность глубокого сна (медленноволнового сна) за счет антагонизма 5-HT<sub>2A</sub> и частичного агонизма 5-HT<sub>2C</sub> и 5-HT<sub>1A</sub> [139, 140]. Кроме того, низкая доза арипипразола оказывает большее агонистическое действие на дофаминергическую систему из-за его внутренней дофаминергической активности (D2/D3), составляющей 30%, что, как предполагается, является причиной его более быстрого фармакологического действия, чем у обычных антидепрессантов [141] и его активирующего влияния на сон [142].

Предполагается, что частичные агонисты «стабилизируют» дофаминергическую трансмиссию на определенном уровне: при переизбытке дофамина в мезолимбической системе они понижают ее за счет блокады D2-рецепторов, ослабляя тем самым проявления психоза, а при его дефиците (в префронтальных корковых зонах) стимулируют ее за счет «внутренней» дофаминергической активности молекулы, что у больных шизофренией может проявляться ослаблением апато-абулической симптоматики и улучшением в когнитивной сфере [143, 144]. Кроме того, все существующие антипсихотики первого и второго поколений имеют в той или иной степени выраженный аффинитет к D3-рецепторам [145]. Дофаминовые D3-рецепторы, входящие в группу D2-подобных рецепторов, были обнаружены и клонированы в конце 1980-х гг. [146]. Эти протеины экспрессируются совместно с D2-рецепторами, однако они в значительно меньшей степени представлены в головном мозге, чем D2-рецепторы [147]. В настоящее время большая часть сведений о локализации D3-рецепторов и их плотности в различных нейроанатомических областях основывается на результатах исследований на лабораторных животных, в то время как соответствующие данные для человека являются дискуссионными [148]. D3-рецепторы относительно широко представлены в коре больших полушарий и стволе головного мозга, однако выше всего их концентрация на дофаминовых нейронах в мезоэнцефалических структурах, а также в прилежащем ядре, что, вероятно, указывает на их важную роль в регуляции дофаминергической передачи в мезолимбической системе, которая в соответствии с доминирующей в настоящее время гипотезой является ключевым нейроанатомическим субстратом развития психотической симптоматики при шизофрении [149, 150]. Аффинитет D3-рецепторов к дофамину более чем в 60 раз превышает таковой у D2-рецепторов и они значительно быстрее связываются с дофамином, чем D2-рецепторы, а постсинаптические D3-рецепторы в значительной степени удалены от синаптической щели [147]. Эти два факта позволяют предположить, что D3-рецепторы служат высокочувствительными экстрасинаптическими «датчиками» низких концентраций дофамина в лимбической системе, что может указывать на их важную роль в процессах сенситизации к дофамину, а также в тонической регуляции дофаминовой нейротрансмиссии. D3-рецепторы преимущественно являются ауторецепторами, т.е. располагаются на пресинаптической мембране и контролируют дофаминергическую активность по типу отрицательной обратной связи. Получены данные о том, что D3-ауторецепторы (D3-рецепторы преимущественно являются ауторецепторами – это рецепторы к определенному медиатору, располагающиеся, как правило, на пресинаптической и постсинаптической мембранах) в вентральной покрышечной области регулируют внеклеточную концентрацию дофамина благодаря взаимодействию с дофаминовым транспортером [151], т.е. также контролируют фазовую (но не тоническую) активность дофаминовых нейронов, и, возможно, участвуют в регуляции поведенческих феноменов, связанных с блокадой глутамат/NMDA-рецепторов [148]. D3-рецепторы, по-видимому, обладают способностью контролировать активность глутаматергической системы путем прямого воздействия на NMDA-рецепторы в синапсах терминалей пирамидальных клеток в прилежащем ядре или посредством не прямой модуляции пресинаптического воздействия дофамина на нейроны префронтальной коры. Это свойство D3-рецепторов уникально, поскольку дофаминовые рецепторы других подтипов не оказывают такого влияния на глутаматергическую систему.

Сообщалось, что фармакологический профиль атипичных нейролептиков или нейролептиков второго поколения, применение которых ассоциировано с возникновением снохождения [56, 59–63], несколько отличается от такового у нейролептиков первого поколения (типичные нейролептики) [152]. Как и в случае с нейролептиками первого поколения, основное действие атипичных нейролептиков заключается в антагонизме дофаминовых рецепторов, особенно рецепторов D2. Основные различия заключаются в том, что нейролептики первого поколения отличаются более высоким аффинитетом к рецепторам

дофамина, поэтому они блокируют D2-рецепторы дофамина, а также снижают его передачу в различных системах головного мозга в течение длительного периода времени, тогда как, по крайней мере, некоторые из новых нейролептиков обладают более слабым аффинитетом к дофаминовому рецептору и их связывание с рецепторами дофамина более кратковременно. В последнем варианте происходит более быстрая нормализация уровня дофамина после приема нейролептика, тем самым уменьшается риск развития ряда НР, таких как когнитивные нарушения и экстрапирамидные расстройства. Атипичные нейролептики также оказывают воздействие на серотонинергические рецепторы, в частности на подтипы 5-НТ2А, 5-НТ1А и 5-НТ2С. Поскольку применение ряда других серотонинергических ЛС было ассоциировано с возникновением эпизодов снохождения, возможно, что это именно серотонинергическое действие нейролептиков способствует появлению снохождения [5, 152].

В то время как нейролептики хлорпротиксен [45,46], перфеназин [46] и тиоридазин [64] действуют как антагонисты дофаминовых рецепторов, каждый из них по-разному воздействует на другие системы нейротрансмиттеров, поэтому сложно вычленил один патофизиологический механизм возникновения ЛИ снохождения на фоне их приема [5].

## Противопаркинсонические средства

В научной литературе имеется единичное сообщение о снождении у пациента, получавшего препараты *бромкриптин* и *лизурид* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) [71], используемые при лечении болезни Паркинсона.

Негативное действие бромкриптина и лизурида [51] в плане развития ЛИ снохождения связывали с дофаминергическим эффектом этих препаратов (стимулируют дофаминовые D2-рецепторы в головном мозге), лежащим в основе их противопаркинсонического действия. Однако, эта гипотеза представляется маловероятной, поскольку существует целый ряд ЛС, повышающих уровень дофамина, включая амфетамины, применение которых не было ассоциировано с возникновением ЛИ снохождения [5]. Следует отметить, что, помимо влияния на обмен дофамина, производные алкалоидов спорыньи – бромкриптин и лизурид, обладают серотонинергической и норадренергической активностью и в случае ЛИ снохождения именно эти их эффекты могут быть основной патофизиологического механизма возникновения снохождения [5]. В этой связи следует отметить, что имеется одна публикация клинического случая возникновения снохождения, ассоциированного с применением метилфенидата (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) [72], – стимулятора, который увеличивает концентрации дофамина и норадреналина, но не серотонина, в синаптической щели.

## β-блокаторы

Из ББ случаи снохождения провоцировал прием таких препаратов, как *пропранолол* [65–67] и *метопролол* [68, 69].

Так, J. Hensel и F. Pillmann [68] описали клинический случай рецидива снохождения у 66-летней женщины с наличием в анамнезе эпизодов снохождения в детском возрасте; диагноз снохождения был подтвержден при полисомнографическом исследовании. Рецидив возник через 8 недель после инициации терапии метопрололом в дозе 50 мг, липофильным ББ, в связи с наличием у пациентки АГ. Во время сна пациентка внезапно садилась в кровати, совершала причудливые движения конечностями, как будто она что-то рисовала или разглаживала, вставала с постели, разговаривала. Во время этих эпизодов

ее было чрезвычайно трудно разбудить, и, проснувшись, она хотела немедленно вернуться ко сну. Такое аномальное поведение наблюдалось один или два раза в неделю без явной тенденции к ухудшению или улучшению с течением времени (в общей сложности 1,5 г до обращения с этими жалобами в сомнологическую клинику). Пациентка и ее муж упомянули также один эпизод сильной тревоги, во время которого ей снились маленькие животные и насекомые, ползающие по их покрывалу, и она проснулась с криком. Парасомния полностью исчезла после отмены метопролола (заменен на ингибитор АПФ рамиприл) через 2–3 недели. Через 6 месяцев пациентка сообщила, что чувствует себя хорошо и больше эпизодов снохождения у нее не было [68].

Второй случай метопролол-индуцированного снохождения — это случай 79-летнего мужчины, перенесшего инфаркт миокарда и имплантацию стента 1 месяц назад, он был госпитализирован в кардиологическое отделение для коррекции фармакотерапии, где ему и был назначен метопролол по 12,5 мг 2 раза в сутки, который ранее он никогда не принимал [69]. Через 2 дня у пациента развилось необычное поведение во сне. По словам его сиделки, примерно через 30 минут после того, как он заснул, он внезапно сел, оделся, встал с кровати, ходил и бормотал, иногда передвигал вещи, а иногда будил своих соседей по палате. Когда сиделка разбудила его, снова заснуть пациенту не удалось. На следующее утро он не мог вспомнить, что произошло, и чувствовал себя взволнованным. В то время пациент принимал метопролол 3 раза в сутки, и общая доза метопролола составляла 37,5 мг. Два дня спустя он снова ходил во сне (общая доза метопролола 87,5 мг — после 7 приемов). Метопролол был заменен на карведилол (6,25 мг 2 раза в сутки). В последующие несколько ночей было 4 эпизода снохождения. Кроме того, пациент несколько раз принимал диазепам (2,5 мг на ночь), но безрезультатно. В целом, пациент ходил во сне 6 раз в течение 9 дней после применения метопролола, причем 4 эпизода снохождения произошли уже после прекращения его приема. Симптомы снохождения полностью исчезли через 5 дней после отмены метопролола [69].

ББ блокируют  $\beta$ -адренорецепторы (медиаторы постганглионарных нейронов — адреналин, норадреналин и дофамин, место синтеза: 2-й нейрон симпатического нерва). ББ широко применяются в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ, ИБС, ХСН. Как уже было отмечено выше, норадреналин играет важную роль в регуляции цикла сон — бодрствование, поэтому в основе их стимулирующего влияния на ЦНС, в том числе обуславливающее возникновение ЛИ снохождения, может лежать действие этих препаратов на норадренергическую систему головного мозга [65–69]. Помимо снохождения, применение ББ ассоциировано с развитием целого ряда других ЛИ нарушений сна (см. главу 75, том VII настоящей монографии).

Сродство метопролола к центральным  $\alpha_2$ -адренорецепторам ниже, чем у пропранолола [78]. Кроме того, пропранолол, в отличие от метопролола, обладает аффинностью к серотониновым рецепторам 5-НТ1А [79]. Воздействие на 5-НТ1А рецепторы рассматривается как механизм лечения мигрени ББ [79]. Определенный подтип 5-НТ-рецептора, «ответственный» за возникновение снохождения, до сих пор не ясен. В результате нельзя исключить, что некоторые ББ у предрасположенных лиц могут способствовать развитию ЛИ снохождения, оказывая воздействие не только на норадренергическую, тотак же и на серотонинергическую систему головного мозга [5].

## Другие лекарственные средства

Применение *ципрофлоксацина* было четко ассоциировано с возникновением снохождения у детей, и такое состояние длилось у них в течение нескольких ночей [70]. Примене-



ние антибактериальных препаратов из группы фторхинолонов, к которой относится ципрофлоксацин [74], было ассоциировано с развитием и других нарушений сна, а также ряда иных НР со стороны ЦНС, что позволяет предположить, что они оказывают на нее значительное влияние. В экспериментальных исследованиях на животных было обнаружено, что ципрофлоксацин снижает уровни как ГАМК, так и серотонина [153], и эти изменения могут быть причиной возникновения снохождения и других неврологических НР.

**Варениклин**, средство для лечения никотиновой зависимости, также в ряде случаев провоцировало возникновение снохождения [74] в дополнение к ряду других нарушений сна, включая агрессию, ассоциированную с кошмарными сновидениями [74]. В научной литературе имеется одна публикация о случае снохождения, ассоциированного с приемом **метилфенидата** (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) [72]. Также имеется сообщение о случае снохождения на фоне применения **монтелукаста**, антагониста лейкотриеновых рецепторов, используемого при лечении бронхиальной астмы [75]. Механизм действия монтелукаста на ЦНС в настоящее время не известен [5].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Полуэктов М.Г.* Диагностика и лечение расстройств сна / М.Г. Полуэктов // М. МЕДпресс-информ, 2016. – 256 с.
2. *Мелехин А.И.* Сомнамбулизм: обследование и психотерапия / А.И. Мелехин // <https://www.b17.ru/article/319222/> (дата обращения: 30.12.2022).
3. *Erickson J.* Non-REM Parasomnia: The Promise of Precision Medicine / J. Erickson, B. Vaughn // *Sleep Med Clin.* – 2019;14(3):363–70.
4. *Stallman H.* A systematic review of treatments for sleepwalking: 100 years of case studies / H. Stallman, M. Kohler // *Sleep and Hypnosis.* – 2017;19(2):21–9.
5. *Stallman H.M.* Medication induced sleepwalking: A systematic review / H.M. Stallman, M. Kohler, J. White // *Sleep Med Rev.* – 2018;37:105–13.
6. *Poryazova R.* Sleepwalking in patients with Parkinson disease / R. Poryazova, D. Waldvogel, C. Bassetti // *Arch Neurol.* – 2007;64(10):1524–7.
7. *Drakatos P.* NREM parasomnias: a treatment approach based upon a retrospective case series of 512 patients / P. Drakatos, L. Marples, R. Muza [et al.] // *Sleep Med.* – 2019;53:181–8.
8. The Times. News in brief: £1.3m for window fall sleepwalker // London: The Times, 2000. – p. 8.
9. New York Times. Badly hurt while sleepwalking // New York: New York Times; Jan 30, 1895. – p. 9.
10. *de Bruxelles S.* Sleepwalker admits killing his wife while 'fighting with intruders' in a nightmare / S. de Bruxelles // London: The Times, 2009.
11. *Jain K.* Drug-induced Neurological Disorders / K. Jain // Fourth Edition. Springer Nature Switzerland AG, 2021. – 604 p.
12. *Tisdale J.* Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management / J. Tisdale, D. Miller // 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. – 1399 p.
13. *Najmi A.* Risperidone-induced Somnambulism: A Case Report and Brief Review of Literature / A. Najmi, F. Siddiqui, A. Ray [et al.] // *Cureus.* – 2020;12(3):e7238.
14. *Chu C.* Low-Dose Aripiprazole-Associated Sleepwalking in a Long-Term Zolpidem Treatment Patient With a Depressive Episode: A Case Report / C. Chu, C. Liang // *J Clin Psychopharmacol.* – 2019;39(2):174–5.
15. *Hwang T.* Risk predictors for hypnotic-related complex sleep behaviors: a retrospective, cross-sectional pilot study / T. Hwang, H. Chen // *J Clin Psychiatry.* – 2010;71(10):1331–5.
16. *Tsai J.* Zolpidem-induced amnesia and somnambulism: rare occurrences? / J. Tsai, P. Yang, C. Chen [et al.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2009;19(1):74–6.
17. *Ganzoni E.* Zolpidem in insomnia: a 3-year post-marketing surveillance study in Switzerland / E. Ganzoni, J. Santoni, V. Chevillard [et al.] // *Journal of international medical research.* – 1995;23(1):61–73.

18. *Sauvanet J.* Open long-term trials with zolpidem in insomnia / J. Sauvanet, L. Maarek, M. Roger [et al.] // New York: Raven Press, 1988. — PP. 339–49.
19. *Blumer J.* Controlled clinical trial of zolpidem for the treatment of insomnia associated with attention-deficit/hyperactivity disorder in children 6 to 17 years of age / J. Blumer, R. Findling, W. Shih [et al.] // *Pediatrics*. — 2009;123(5):e770–6.
20. *Yang W.* One rare side effect of zolpidem—sleepwalking: a case report / W. Yang, M. Dollear, S. Muthukrishnan // *Arch Phys Med Rehabil*. — 2005;86(6):1265–6.
21. *Yanes Baonza M.* Sleep-walking linked to zolpidem / M. Yanes Baonza, J. Ferrer Garcia-Borras, A. Cabrera Majada, R. Sanchez Gonzalez // *Aten Primaria*. — 2003;32(7):438.
22. *Usumoto Y.* [An Autopsy Case of Abnormal Behaviour Induced by Zolpidem] / Y. Usumoto, K. Kudo, N. Sameshima [et al.] // *Fukuoka Igaku Zasshi*. — 2015;106(6):202–5.
23. *Siddiqui F.* Writing emails as part of sleepwalking after increase in Zolpidem / F. Siddiqui, E. Osuna, S. Chokroverty // *Sleep Med*. — 2009;10(2):262–4.
24. *Sharma A.* A Case Report of Zolpidem-Induced Somnambulism. *Prim Care Companion / A. Sharma, V. Dewan // J Clin Psychiatry*. — 2005;7(2):74.
25. *Sattar S.* Somnambulism due to probable interaction of valproic acid and zolpidem / S. Sattar, S. Ramaswamy, S. Bhatia, F. Petty // *Ann Pharmacother*. — 2003;37(10):1429–33.
26. *Poceta J.* Zolpidem ingestion, automatisms, and sleep driving: a clinical and legal case series / J. Poceta // *J Clin Sleep Med*. — 2011;7(6):632–8.
27. *Nicholson A.* Hypnotic activity of zolpidem: night-time and daytime studies in young and middle-aged adults. In *Imidazopyridines in sleep disorders / A. Nicholson, P. Pascoe // Raven Press New York, 1988. — PP. 231–40.*
28. *Mendelson W.* Sleepwalking associated with zolpidem / W. Mendelson // *J Clin Psychopharmacol*. — 1994;14(2):150.
29. *Mittal N.* Zolpidem for Insomnia: A Double-Edged Sword. A Systematic Literature Review on Zolpidem-Induced Complex Sleep Behaviors // N. Mittal, R. Mittal, M.C. Gupta // *Indian J Psychol Med*. — 2021;43(5):373–81.
30. *Harazin J.* Zolpidem tartrate and somnambulism / J. Harazin, T. Berigan // *Mil Med*. — 1999;164(9):669–70.
31. *Gibson C.* Zolpidem-associated parasomnia with serious self-injury: a shot in the dark / C. Gibson, J. Caplan // *Psychosomatics*. — 2011;52(1):88–91.
32. *Singh H.* Sleep-walking a rarest side effect of zolpidem / H. Singh, P. Thangaraju, N. Natt // *Indian J Psychol Med*. — 2015;37(1):105–6.
33. *Madden, S.* Zolpidem-induced somnambulism in an elderly man / S. Madden, J. Yasbeck, A. Freyne // *J Psychol Med*. — 2009;26(2):92.
34. *Lange C.* Medication-associated somnambulism / C. Lange // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. — 2005;44(3):211–2.
35. *Inagaki T.* Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature *Prim Care Companion / T. Inagaki, T. Miyaoka, S. Tsuji // J Clin Psychiatry*. — 2010;12(6):PCC.09r00849.
36. *Sansone R.* Zolpidem, somnambulism, and nocturnal eating / R. Sansone, L. Sansone // *Gen Hosp Psychiatry*. — 2008;30(1):90–1.
37. *Hoque R.* Zolpidem-induced sleepwalking, sleep related eating disorder, and sleep-driving: fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography analysis and a literature review of other unexpected clinical effects of zolpidem / R. Hoque, A. Chesson // *J Clin Sleep Med*. — 2009;5(5):471–6.
38. *Paulke A.* Sleep self-intoxication and sleep driving as rare zolpidem-induced complex behavior / A. Paulke, C. Wunder, S. Toennes // *J Legal Med*. — 2015;129(1):85–8.
39. *Chen Y.* Zaleplon-induced Anemnic Somnambulism with Eating Behaviors Under Once Dose / Y. Chen, P. Tseng, C. Wu, C. Chen // *Acta Neurol Taiwan*. — 2014;23(4):143–5.
40. *Liskow B.* Zaleplon overdose associated with sleepwalking and complex behavior / B. Liskow, A. Pikalov // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. — 2004;43(8):927–8.
41. *Ferentinos P.* Zopiclone and sleepwalking / P. Ferentinos, T. Paparrigopoulos // *J Neuropsychopharmacol*. — 2009;12(1):141–2.
42. *Mathew T.* Topiramate-induced somnambulism in a migraineur: a probable idiosyncratic adverse effect / T. Mathew, G. Sarma, R. Nadig, R. Varghese // *J Clin Sleep Med*. — 2012;8(2):197–8.

43. *Varkey B.* Topiramate induced somnambulism and automatic behavior / B. Varkey, L. Varkey // *Indian J Med Sci.* – 2003;57(11):508–10.
44. *Christianson H.* Reactions to chloral hydrate / H. Christianson, H. Perry // *AMA Arch Derm.* – 1956;74(3):232–40.
45. *Huapaya L.* Somnambulism and bedtime medication / L. Huapaya // *Am J Psychiatry.* – 1976;133(10):1207.
46. *Huapaya L.* Seven cases of somnambulism induced by drugs / L. Huapaya // *Am J Psychiatry.* – 1979;136(7):985–6.
47. *Xyrem International Study Group.* Further evidence supporting the use of sodium oxybate for the treatment of cataplexy: a double-blind, placebo-controlled study in 228 patients // *Sleep Med.* – 2005;6(5):415–21.
48. *Ferrándiz-Santos J.* Amitriptyline and somnambulism / J. Ferrándiz-Santos, A. Mataix-Sanjuan // *Ann Pharmacother.* – 2000;34(10):1208.
49. *Alao A.* Somnambulism precipitated by selective serotonin-reuptake inhibitors / A. Alao, J. Yolles, W. Aumenta, M. Dewan // *Journal of Pharmacy Technology.* – 1999;15(6):204–7.
50. *Yilmaz U.* The effects of fluoxetine on several neurophysiological variables in patients with premature ejaculation / U. Yilmaz, A. Tatlışen, H. Turan // *J Urol.* – 1999;161(1):107–11.
51. *Yeh Y.* New onset somnambulism associated with different dosage of mirtazapine: a case report / Y. Yeh, C. Chen, H. Feng [et al.] // *Clin Neuropharmacol.* – 2009;32(4):232–3.
52. *Künzel H.* Sleepwalking associated with reboxetine in a young female patient with major depression—a case report / H. Künzel, A. Schulz, T. Pollmächer // *Pharmacopsychiatry.* – 2004;37(6):307–8.
53. *Charney D.* Somnambulistic-like episodes secondary to combined lithium-neuroleptic treatment / D. Charney, A. Kales, C. Soldatos, J. Nelson // *Br J Psychiatry.* – 1979;135:418–24.
54. *Landry P.* Lithium-induced somnambulism / P. Landry, J. Montplaisir // *Can J Psychiatry.* – 1998;43(9):957–8.
55. *Landry P.* Somnambulistic-like behaviour in patients attending a lithium clinic / P. Landry, H. Warnes, T. Nielsen, J. Montplaisir // *Int Clin Psychopharmacol.* – 1999;14(3):173–5.
56. *Seeman M.* Sleepwalking, a possible side effect of antipsychotic medication / M. Seeman // *Psychiatr Q.* – 2011;82(1):59–67.
57. *Khazaal Y.* Bupropion-induced somnambulism / Y. Khazaal, S. Krenz D. Zullino // *Addict Biol.* – 2003;8(3):359–62.
58. *Oulis P.* Bupropion-induced sleepwalking / P. Oulis, N. Kokras, G. Papadimitriou, V. Masdrakis // *J Clin Psychopharmacol.* – 2010;30(1):83–4.
59. *Chiu Y.* Somnambulism secondary to olanzapine treatment in one patient with bipolar disorder / Y. Chiu, C. Chen, W. Shen // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2008;32(2):581–2.
60. *Faridhosseini F.* A case report of somnambulism associated with olanzapine / F. Faridhosseini, A. Zamani // *J Psychiatry Behav Sci.* – 2012;6(1):72–4.
61. *Kolivakis T.* Olanzapine-induced somnambulism / T. Kolivakis, H. Margolese, L. Beauclair, G. Chouinard // *Am J Psychiatry.* – 2001;158(7):1158.
62. *Hafeez Z.* Somnambulism induced by quetiapine: two case reports and a review of the literature / Z. Hafeez, C. Kalinowski // *CNS spectrums.* – 2007;12(12):910–2.
63. *Raja M.* Sleepwalking in four patients treated with quetiapine / M. Raja, S. Raja // *Psychiatr Danub.* – 2013;25(1):80–3.
64. *Luchins D.* Filicide during psychotropic-induced somnambulism: a case report / D. Luchins, P. Sherwood, J. Gillin // *Am J Psychiatry.* – 1978;135(11):1404–5.
65. *Huynh N.* Propranolol-induced Somnambulism: A Case-report in a Patient with Essential Tremor / N. Huynh, P. Huot // *Can J Neurol Sci.* – 2014;41(6):787–8.
66. *Pradalier A.* Somnambulism, migraine and propranolol / A. Pradalier, M. Giroud, J. Dry // *Headache.* – 1987;27(3):143–5.
67. *Pradalier A.* Propranolol et somnambulisme [Propranolol and somnambulism] / A. Pradalier, M. Guittard, J. Dry // *Therapie.* – 1986;41(4):318.
68. *Hensel J.* Late-life somnambulism after therapy with metoprolol / J. Hensel, F. Pillmann // *Clin Neuropharmacol.* – 2008;31(4):248–50.

69. *Wei Y.* Sleepwalking associated with metoprolol: a case report / Y. Wei, Y. Zhang, Z. Lin, S. Wu // *J Clin Psychopharmacol.* – 2014;34(3):405–7.
70. *Von Vigier R.* Agitated sleepwalking with fluoroquinolone therapy / R. Von Vigier, S. Vella, M. Bianchetti // *Pediatr Infect Dis J.* – 1999;18(5):484–5.
71. *A. Tessitore.* Sonnambulismo da dopaminomimetici? [Somnambulism as a result of dopaminomimetics?] / A. Tessitore, L. Giannetti, G. Manfellotto // *Acta Neurol (Napoli).* – 1986;8(4):422–7.
72. *Arguz-Cildir D.* Somnambulism induced by methylphenidate / D. Arguz-Cildir, B. Sahbudak, G. Ozyurt, A. Akay-Pekcanlar // *Klin Psikofarmakol Bul.* – 2014;24:S282e3.
73. *Michelson D.* Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial / D. Michelson, E. Snyder, E. Paradis [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2014;13(5):461–71.
74. *Savage R.* Varenicline and abnormal sleep related events / R. Savage, A. Zekarias, P. Caduff-Janosa // *Sleep.* – 2015;38(5):833–7.
75. *Alkhuja S.* Sleeeptalking! Sleepwalking! Side effects of montelukast / S. Alkhuja, N. Gazizov, M. Alexander // *Case Rep Pulmonol.* – 2013;2013:813786.
76. *Zucconi M.* Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability / M. Zucconi, A. Oldani, L. Ferini-Strambi, S. Smirne // *J Clin Neurophysiol.* – 1995;12(2):147–54.
77. *Gaudreau H.* Dynamics of slow-wave activity during the NREM sleep of sleepwalkers and control subjects / H. Gaudreau, S. Joncas, A. Zadra, J. Montplaisir // *Sleep.* – 2000;23(6):755–60.
78. *Espa F.* Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors / F. Espa, B. Ondze, P. Deglise [et al.] // *Clin Neurophysiol.* – 2000;111(5):929–39.
79. *Guilleminault C.* Sleep and wakefulness in somnambulism: a spectral analysis study. / C. Guilleminault, D. Poyares, F. Aftab, L. Palombini // *J Psychosom Res.* – 2001;51(2):411–6.
80. *Pilon M.* Auditory arousal responses and thresholds during REM and NREM sleep of sleepwalkers and controls / M. Pilon, A. Desautels, J. Montplaisir, A. Zadra // *Sleep Med.* – 2012;13(5):490–5.
81. *Perrault R.* Electroencephalographic slow waves prior to sleepwalking episodes / R. Perrault, J. Carrier, A. Desautels [et al.] // *Sleep Med.* – 2014;15(12):1468–72.
82. *Januszko P.* Sleepwalking episodes are preceded by arousal-related activation in the cingulate motor area: EEG current density imaging / P. Januszko, S. Niemcewicz, T. Gajda // *Clin Neurophysiol.* – 2016;127(1):530–6.
83. *Jaar O.* Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism / O. Jaar, M. Pilon, J. Carrier, J. Montplaisir // *Sleep.* – 2010;33(11):1511–6.
84. *Schenck C.* Analysis of polysomnographic events surrounding 252 slow-wave sleep arousals in thirty-eight adults with injurious sleepwalking and sleep terrors / C. Schenck, J. Pareja, A. Patterson, M. Mahowald // *J Clin Neurophysiol.* – 1998;15(2):159–66.
85. *Zadra A.* Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses / A. Zadra, A. Desautels, D. Petit, J. Montplaisir // *Lancet Neurol.* – 2013;12(3):285–94.
86. *Zadra A.* Polysomnographic diagnosis of sleepwalking: effects of sleep deprivation / A. Zadra, M. Pilon, J. Montplaisir // *Ann Neurol.* – 2008;63(4):513–9.
87. *Perrault R.* Slow wave activity and slow oscillations in sleepwalkers and controls: effects of 38 h of sleep deprivation / R. Perrault, J. Carrier, A. Desautels, J. Montplaisir [et al.] // *J Sleep Res.* – 2013;22(4):430–3.
88. *Peters A.* One night of partial sleep deprivation affects habituation of hypothalamus and skin conductance responses / A. Peters, J. Blechert, P. Sämann, I. Eidner [et al.] // *J Neurophysiol.* – 2014;112(6):1267–76.
89. *Tobaldini E.* One night on-call: sleep deprivation affects cardiac autonomic control and inflammation in physicians / E. Tobaldini, C. Cogliati, E. Fiorelli [et al.] // *Eur J Intern Med.* – 2013;24(7):664–70.
90. *Zhong X.* Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation / X. Zhong, H. Hilton, G. Gates [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2005;98(6):2024–32.
91. *Tochikubo O.* Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multi biomedical recorder / O. Tochikubo, A. Ikeda, E. Miyajima, M. Ishii // *Hypertension.* – 1996;27(6):1318e24.
92. *Chuah L.* Sleep deprivation and interference by emotional distracters / L. Chuah, F. Dolcos, A. Chen [et al.] // *Sleep.* – 2010;33(10):1305–13.

93. *Yoo S.* The human emotional brain without sleep – a prefrontal amygdala disconnect / S. Yoo, N. Gujar, P. Hu [et al.] // *Curr Biol.* – 2007;17(20):R877–8.
94. *Bocca M.* Impaired inhibition after total sleep deprivation using an antisaccade task when controlling for circadian modulation of performance / M. Bocca, S. Marie, C. Chavoix // *Physiol Behav.* – 2014;124:123–8.
95. *Rossa K.* The effects of sleep restriction on executive inhibitory control and affect in young adults / K. Rossa, S. Smith, A. Allan, K. Sullivan // *J Adolesc Health.* – 2014;55(2):287–92.
96. *Hampshire A.* The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control / A. Hampshire, S. Chamberlain, M. Monti, J. Duncan // *Neuroimage.* – 2010;50(3):1313–9.
97. *Dang-Vu T.* Sleep deprivation reveals altered brain perfusion patterns in somnambulism / T. Dang-Vu, A. Zadra, M. Labelle, D. Petit // *PloS One.* – 2015;10(8):e0133474.
98. *Labelle M.* Sleep deprivation impairs inhibitory control during wakefulness in adult sleepwalkers / M. Labelle, T. Dang-Vu, D. Petit [et al.] // *J Sleep Res.* – 2015;24(6):658–65.
99. *Oliviero A.* Functional involvement of cerebral cortex in adult sleepwalking / A. Oliviero, G. Della Marca, P. Tonali, F. Pilato // *J Neurol.* – 2007;254(8):1066–72.
100. *Rossi S.* Australian medicines handbook 2015 July (online). Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2015. <http://amhonline.amh.net.au/> (дата обращения: 30.12.2022).
101. *Shrivastava D.* How to interpret the results of a sleep study / D. Shrivastava, S. Jung, M. Saadat [et al.] // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* – 2014;4(5):24983.
102. *Lillywhite A.* Successful treatment of night terrors and somnambulism with paroxetine / A. Lillywhite, S. Wilson, D. Nutt // *Br J Psychiatry.* – 1994;164(4):551–4.
103. *Frölich Alfred Wiater Gerd Lehmkuhl J.* Successful treatment of severe parasomnias with paroxetine in a 12-year-old boy / J. Frölich Alfred Wiater Gerd Lehmkuhl // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2001;5(3):215–8.
104. *Hodoba D.* Biperiden for treatment of somnambulism in adolescents and adults with or without epilepsy: Clinical observations / D. Hodoba, D. Schmidt // *Epilepsy & behavior.* – 2012;25(4):517–28.
105. *Gill J.* Low dose quetiapine in the treatment of an adolescent with somnambulism: a case report / J. Gill, S. Pillai, O. Koh, S. Jambunathan // *Acta Neurol Belg.* – 2011;111(2):155–6.
106. *Bassetti C.* SPECT during sleepwalking / C. Bassetti, S. Vella, F. Donati [et al.] // *Lancet.* – 2000;356(9228):484–5.
107. *Nobili L.* Dissociated wake-like and sleep-like electro-cortical activity during sleep / L. Nobili, M. Ferrara, F. Moroni, L. De Gennaro // *Neuroimage.* – 2011;58(2):612–9.
108. *Pressman M.* Factors that predispose, prime and precipitate NREM parasomnias in adults: clinical and forensic implications / M. Pressman // *Sleep Med Rev.* – 2007;11(1):5–30.
109. *Lesch K.* Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective / K. Lesch, U. Merschdorf // *Behav Sci Law.* – 2000;18(5):581–604.
110. *Winkelman J.* Serotonergic antidepressants are associated with REM sleep without atonia / J. Winkelman, L. James // *Sleep.* – 2004;27(2):317–21.
111. *Schenck C.* Prominent eye movements during NREM sleep and REM sleep behavior disorder associated with fluoxetine treatment of depression and obsessive-compulsive disorder / C. Schenck, M. Mahowald, S. Kim, K. O'Connor // *Sleep.* – 1992;15(3):226–35.
112. *Stallman H.* Assessment and treatment of sleepwalking in clinical practice / H. Stallman // *Aust Fam Physician.* – 2017;46(8):590–3.
113. *Sateia M.* International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications / M. Sateia // *Chest.* – 2014;146(5):1387–94.
114. *Arnulf I.* A scale for assessing the severity of arousal disorders / I. Arnulf, B. Zhang, G. Uguccioni [et al.] // *Sleep.* – 2014;37(1):127–36.
115. *Мелехин А.И.* Когнитивно-поведенческая психотерапия нарушений сна. Практическое руководство / А.И. Мелехин // М.: Гэотар-Медиа, 2020. – 494 с.
116. *Lopez R.* Pain in Sleepwalking: A Clinical Enigma / R. Lopez, I. Jausse, Y. Dauvilliers // *Sleep.* – 2015;38(11):1693–8.
117. *Galbiati A.* Behavioural and Cognitive-Behavioural Treatments of Parasomnias / A. Galbiati, F. Rinaldi, E. Giora, L. Ferini-Strambi // *Behav Neurol.* – 2015;2015:786928.

118. *Zisapel N.* Drugs for insomnia / N. Zisapel // *Expert Opin Emerg Drugs.* – 2012;17(3):299–317.
119. *Goldbloom D.* Chouinard G. Clonazepam in the treatment of neuroleptic-induced somnambulism / D. Goldbloom, G. Chouinard // *Am J Psychiatry.* – 1984;141(11):1486.
120. *Gunja N.* The clinical and forensic toxicology of Z-drugs / N. Gunja // *J Med Toxicol.* – 2013;9(2):155–62.
121. Arotex Pty Ltd. APO-Zolpidem Tablets. 2019. <https://www.mydr.com.au/medicines/apo-zolpidem-tablets/> (дата обращения: 30.12.2022).
122. *Hammer H.* A Multifaceted GABAA Receptor Modulator: Functional Properties and Mechanism of Action of the Sedative-Hypnotic and Recreational Drug Methaqualone (Quaalude) / H. Hammer, B. Bader, C. Ehnert [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2015;88(2):401–20.
123. *Casez O.* Migraine and somnambulism / O. Casez, Y. Dananchet, G. Besson // *Neurology.* – 2005;65(8):1334–5.
124. *Cape E.* Differential modulation of high-frequency gamma-electroencephalogram activity and sleep-wake state by noradrenaline and serotonin microinjections into the region of cholinergic basal ganglia neurons / E. Cape, B. Jones // *J Neurosci.* – 1998;18(7):2653–66.
125. *Grosso S.* Topiramate effects on plasma serotonin levels in children with epilepsy / S. Grosso, P. Bardi, M. Battaglini [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2008;81(2–3):148–54.
126. *Ginsberg D.* Paroxetine-induced sleepwalking / D. Ginsberg // *Prim Psychiatry.* – 2003;10:18e9.
127. *Norman S.* Sleep disturbances in HIV-infected homosexual men / S. Norman, A. Chediak, M. Kiel, M. Cohn // *AIDS.* – 1990;4(8):775–81.
128. *Ferini-Strambi L.* Slow wave sleep and cyclic alternating pattern (CAP) in HIV-infected asymptomatic men / L. Ferini-Strambi, A. Oldani, G. Tirloni [et al.] // *Sleep.* – 1995;18(6):446–50.
129. *Ma Y.* Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis / Y. Ma // *Mol Psychiatry.* – 2015;20(3):311–9.
130. Электронный ресурс. Доступно по ссылке: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/suvorexant-3667> (дата обращения: 30.12.2022).
131. *Ott G.* Effect of bupropion-SR on REM sleep: relationship to antidepressant response / G. Ott, U. Rao, I. Nuccio [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2002;165(1):29–36.
132. *Marmol F.* Lithium: bipolar disorder and neurodegenerative diseases Possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium / F. Marmol // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2008;32(8):1761–71.
133. *Gouverneur A.* A safety signal of somnambulism with the use of antipsychotics and lithium: A pharmacovigilance disproportionality analysis / A. Gouverneur, A. Ferreira, C. Morival, C. Pageot // *Br J Clin Pharmacol.* – 2021;87(10):3971–7.
134. *Salin-Pascual R.* Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency / R. Salin-Pascual, M. Herrera-Estrella, L. Galicia-Polo, M. Lurrabaquio // *Biol Psychiatry.* – 1999;46(1):141–3.
135. *Sharpley A.* Olanzapine increases slow-wave sleep: evidence for blockade of central 5-HT<sub>2C</sub> receptors in vivo / A. Sharpley, C. Vassallo, P. Cowen // *Biol Psychiatry.* – 2000;47(5):468–70.
136. *Idzikowski C.* 5-Hydroxytryptamine-2 antagonist increases human slow wave sleep / C. Idzikowski, F. Mills, R. Glennard // *Brain Res.* – 1986;378(1):164–8.
137. *Hinze-Selch D.* Effects of clozapine on sleep: a longitudinal study / D. Hinze-Selch, J. Mullington, A. Orth [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 1997;42(4):260–6.
138. *Pae C.* Aripiprazole in the treatment of depressive and anxiety disorders: a review of current evidence / C. Pae, A. Serretti, A. Patkar, P. Masand // *CNS Drugs.* – 2008;22(5):367–88.
139. *Perez Diaz M.* Effects of a Serotonin 2C Agonist and a 2A Antagonist on Actigraphy-Based Sleep Parameters Disrupted by Methamphetamine Self-Administration in Rhesus Monkeys / M. Perez Diaz, M. Andersen, K. Rice, L. Howell // *Neuropsychopharmacology.* – 2017;42(7):1531–8.
140. *Wilson S.* The use of sleep measures to compare a new 5HT<sub>1A</sub> agonist with buspirone in humans / S. Wilson, J. Bailey, A. Rich [et al.] // *J Psychopharmacol.* – 2005;19(6):609–13.
141. *Chen T.* Aripiprazole: a dopamine modulator that mimics methylphenidate in producing faster antidepressant effects / T. Chen, N. Tzeng // *Med Hypotheses.* – 2013;81(2):183–5.
142. *Oishi Y.* Activation of ventral tegmental area dopamine neurons produces wakefulness through dopamine D<sub>2</sub>-like receptors in mice / Y. Oishi, Y. Suzuki, K. Takahashi [et al.] // *Brain Struct Funct.* – 2017;222(6):2907–15.

143. *Burris K.* Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors / K. Burris, T. Molski, C. Xu [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2002;302(1):381–9.
144. *Carlsson A.* Neurotransmitter interactions in schizophrenia—therapeutic implications / A. Carlsson, N. Waters, M. Carlsson // *Biol Psychiatry.* – 1999;46(10):1388–95.
145. *Мосолов С.* Роль дофаминовых D3-рецепторов в механизме действия современных антипсихотиков / С. Мосолов, П. Алфимов // <https://psypharma.ru/ru/rol-dofaminovyh-d3-receptorov-v-mehanizme-deystviya-sovremennyh-antipsihotikov> (дата обращения: 30.12.2022).
146. *Sokoloff P.* Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics / P. Sokoloff, B. Giros, M. Martres [et al.] // *Nature.* – 1990;347(6289):146–51.
147. *Joyce J.* Dopamine D3 receptor as a therapeutic target for antipsychotic and antiparkinsonian drugs / J. Joyce // *Pharmacol Ther.* – 2001;90(2–3):231–59.
148. *Sokoloff P.* The dopamine D3 receptor: a therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders / P. Sokoloff, J. Diaz, B. Le Foll [et al.] // *CNS Neurol Disord Drug Targets.* – 2006;5(1):25–43.
149. *Карлссон А., Лекрубье И.* Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон: Тейлор и Франсис, 2004. – 167 с.
150. *Schwartz J.* Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions / J. Schwartz, J. Diaz, C. Pilon, P. Sokoloff // *Brain Res Brain Res Rev.* – 2000;31(2–3):277–87.
151. *Zapata A.* D(3) receptor ligands modulate extracellular dopamine clearance in the nucleus accumbens / A. Zapata, T. Shippenberg // *J Neurochem.* – 2002;81(5):1035–42.
152. *Meltzer H.* Update on typical and atypical antipsychotic drugs / H. Meltzer // *Annu Rev Med.* – 2013;64:393–406.
153. *Ilgin S.* Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms / S. Ilgin, O. Can, O. Atli [et al.] // *Toxicol Mech Methods.* – 2015;25(5):374–81.