

Я.И. Левин

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

## Инсомния: клинический опыт применения золпидема (Санвал)

*Представлены современные взгляды на проблему инсомнии, приведена классификация расстройств сна и основные методы их лекарственной и нелекарственной терапии. Подчеркивается роль объективного исследования сна — полисомнографии. Наиболее важным в фармакотерапии инсомнии является использование современных гипнотиков, относящихся к группе «трех Z», и минимизация применения бензодиазепинов. Представлены результаты клинико-полисомнографического исследования влияния золпидема (Санвал) у больных инсомнией. Субъективная оценка положительного эффекта 10-дневного курса Санвала подтверждается объективными исследованиями структуры сна, претерпевшей положительные сдвиги, которые затрагивают такие важнейшие показатели, как процесс засыпания, время бодрствования внутри сна и длительность Δ-сна. Высокая безопасность и хорошая переносимость Санвала позволяют оценить его как эффективное средство для лечения инсомнии.*

**Ключевые слова:** сон, нарушения сна, инсомния, лечение, санвал.

**Контакты:** Яков Иосифович Левин [mbrain@col.ru](mailto:mbrain@col.ru)

### INSOMNIA: CLINICAL EXPERIENCE WITH ZOLPIDEM (SANVAL)

Ya. I. Levin

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*The paper describes the present view of the problem of insomnia and gives a classification of sleep disorders and basic methods for their drug and non-drug therapy. Emphasis is placed on the role of the objective sleep study — polysomnography. The use of the current hypnotics belonging to a three Zs group and the minimization of administration of benzodiazepines are most important in pharmacotherapy for insomnia. The results of a clinical polysomnographic study of the effect of zolpidem (Sanval) in patients with insomnia are presented. The subjective evaluation of the beneficial effect of a 10-day course of Sanval is confirmed by the objective studies of the sleep pattern undergoing positive changes in the most important indicators, such as the process of falling asleep, the time of intrasleep awakenings, and the duration of Δ-sleep. The high safety and good tolerability of Sanval permit the latter to be assessed as an effective agent for the treatment of insomnia.*

**Key words:** sleep, sleep disorders, insomnia, treatment, Sanval.

**Contact:** Yakov Iosifovich Levin [mbrain@col.ru](mailto:mbrain@col.ru)

### Инсомния

Инсомния — наиболее распространенное нарушение сна. В последней (2005) Международной классификации расстройств сна инсомния определяется как «повторяющиеся нарушения инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, случающиеся несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющиеся нарушениями дневной деятельности различного вида» [1, 2]. В этом громоздком определении можно выделить основные признаки синдрома: 1) стойкий характер нарушений сна (они имеют место в течение нескольких ночей); 2) возможность развития разнообразных типов нарушения структуры сна; 3) наличие достаточного времени для обеспечения функции сна (нельзя считать инсомнией недостаток сна у интенсивно работающих членов индустриального общества); 4) возникновение нарушений дневного функционирования в виде снижения внимания, настроения, дневной сонливости, вегетативных симптомов и т. д.

Распространенность инсомнии в популяции, по данным многочисленных исследований, составляет 20—48% [3]. У людей старших возрастных групп нарушения сна встречаются чаще — до 70%. Наиболее выраженные формы инсомнии, сопровождающиеся хроническим приемом сно-

творных препаратов, в популяции отмечаются у 12%. Таким образом, инсомнию можно рассматривать как один из наиболее распространенных клинических синдромов наряду с головной болью и болью в спине [4, 5].

Причины инсомнии многообразны и в первую очередь связаны со стрессом, а также с изменением физического окружения, психологической обстановки и развитием определенных заболеваний.

Различают следующие виды инсомнии [2]:

- адаптационная;
- психофизиологическая;
- связанная с расстройством психической сферы;
- обусловленная неадекватной гигиеной сна;
- вызванная приемом лекарств или других веществ;
- парадоксальная (агнозия сна);
- поведенческая детского возраста (тип ассоциаций засыпания, тип установок сна, комбинированный тип);
- развивающаяся на фоне соматической патологии.

Наиболее частой причиной нарушений сна является *адаптационная инсомния*, возникающая на фоне острого стресса, конфликта или изменения окружения. Следствием этого является повышение общей активности нервной системы, затрудняющее вхождение в сон при вечернем засыпании или ночных пробуждениях. При этой форме нарушения сна

можно с большой уверенностью определить вызвавшую его причину, длится адаптационная инсомния не более 3 мес.

Если нарушения сна сохраняются более длительное время, они «обрастают» психологическими нарушениями, наиболее характерным из которых является формирование «боязни сна». При этом активация нервной системы нарастает в вечерние часы, когда пациент пытается «заставить» себя скорее уснуть, что приводит к усугублению нарушений сна и усилению беспокойства на следующий вечер. Такая форма нарушения сна называется *психофизиологической инсомнией*.

Особой формой инсомнии является *псевдоинсомния*. В этом случае пациент утверждает, что «совершенно не спит», однако при проведении исследования, объективирующего картину сна, подтверждается наличие 6,5 ч сна и более. Основными симптомообразующими факторами при этом являются нарушение восприятия собственного сна, связанное, прежде всего, с особенностями ощущения времени ночью (периоды бодрствования тогда хорошо запоминаются, а периоды сна, наоборот, амнезируются), и фиксация на проблемах собственного здоровья, вызванных нарушением сна.

Инсомния может развиваться на фоне *неадекватной гигиены сна*, т. е. особенностей жизни, которые приводят к повышению активации нервной системы в периоды, предшествующие отходу ко сну. Это могут быть употребление кофе, курение, физическая и психическая нагрузка в вечернее время или же деятельность, препятствующая началу и протеканию сна (укладывание в разное время суток, использование яркого света в спальне, неудобная для сна обстановка).

На эту форму нарушения сна похожа *поведенческая инсомния детского возраста*, при которой у детей формируются неправильные ассоциации, связанные со сном (например, потребность засыпать только при укачивании), а при попытке их скорректировать отмечается активное сопротивление ребенка, приводящее к сокращению времени сна.

Из так называемых вторичных (ассоциированных с другими заболеваниями) нарушений сна наиболее часто встречается *инсомния при расстройствах психической сферы* (по старой терминологии — при болезнях невротического круга). 70% больных неврозами имеют нарушения инициации и поддержания сна. Нередко нарушение сна выступает главной «симптомообразующей» причиной, из-за которой, по мнению пациента, и развиваются многочисленные «вегетативные» жалобы (головная боль, усталость, ухудшение зрения и т. д.) и ограничивается социальная активность (например, пациенты считают, что не могут работать, так как не высыпаются). Распространены жалобы на нарушения сна и у больных с «органическими» заболеваниями (артериальная гипертензия — АГ, сахарный диабет, инсульт). В этих случаях ставят диагноз *инсомнии, связанной с заболеванием внутренних органов*.

Особой формой инсомний являются *нарушения сна, обусловленные расстройством биологических ритмов* организма. При этом «внутренние часы», дающие сигнал к наступлению сна, либо запаздывают, и подготовка ко сну происходит слишком поздно (например, в 3—4 часа ночи), либо спешат, и она наступает слишком рано, еще вечером. Соответственно, нарушается или засыпание, когда чело-

век безуспешно пытается заснуть в социально приемлемое время, или утреннее пробуждение, наступающее слишком рано по поясному времени, но в «правильное» время по внутренним часам. Общим случаем нарушения сна при расстройстве биологических ритмов является «синдром реактивного запаздывания», развивающийся при быстром перемещении через несколько временных зон в том или ином направлении.

Инсомния снижает переносимость стрессовых ситуаций и иммунитет, способствует развитию психических (депрессия, психоз и др.) и сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС, инсульт), ускоряет процессы старения. Среди последствий инсомнии выделяют социальные и медицинские [5]. Первые имеют большое значение, прежде всего, из-за дневной сонливости, которая развивается вследствие того, что сон не выполняет восстановительной функции. Это касается в первую очередь управления транспортными средствами в состоянии сонливости. Медицинские последствия инсомнии активно изучаются. В проведенных недавно в России исследованиях [1] показано, что у больных с нарушениями сна АГ имеет более тяжелое течение и труднее корректируется.

Для диагностики инсомнии используют клинический и инструментальный подходы [1—3, 5]. При клиническом обследовании оценивают: 1) индивидуальный хронобиологический стереотип человека (сова—жаворонок, коротко- или долгоспящий), который, возможно, является генетически обусловленным; 2) культурные особенности (например, сиеста — послеполуденный сон, принятый в странах с жарким климатом); 3) профессиональную деятельность (ночная и сменная работа, частые перелеты через часовые пояса); 4) клиническую картину; 5) психологический статус; 6) сопутствующую патологию (соматическая, неврологическая, психиатрическая, токсические и лекарственные воздействия).

Наиболее информативным методом исследования при диагностике нарушений сна является полисомнография — объективный метод оценки параметров сна, включающий в себя одновременную непрерывную регистрацию электроэнцефалограммы, электроокулограммы, электромиограммы подбородочных мышц, при необходимости показателей дыхания во сне с записью ороназального потока воздуха, дыхательных движений грудной и брюшной стенок, шума дыхания, уровня насыщения крови кислородом (сатурация), частоты сердечных сокращений и положения тела в постели. Стадии и фазы сна оценивают на основании общепринятой Международной классификации фаз и стадий сна. При обработке данных строят гипнограмму и изучают фазы сна (фазу медленно-го сна и фазу быстрого сна) и следующие стандартные показатели: длительность сна; латентный период сна (время засыпания), двигательную активность, латентные периоды стадий и фаз сна; время бодрствования внутри сна; длительность, представленность и соотношения стадий и фаз сна. Полисомнография позволяет получить объективную картину структуры сна и сопоставить ее с субъективной оценкой пациента. Объективные данные помогают уточнить характер нарушения сна: пресомническое — трудности инициации сна; интрасомническое — трудности поддержания сна и постсомническое — ранние пробуждения и трудности перехода от сна к бодрствованию. Выбор

оптимального вида лечения часто зависит от типа нарушения структуры сна.

## Лечение инсомнии

Лечебная тактика при инсомнии включает два подхода: устранение факторов (внешних и внутренних), негативно влияющих на процесс сна; активное воздействие на способность к засыпанию и структуру сна.

Методы лекарственного и нелекарственного воздействия при инсомнии следующие [6, 7].

### I. Немедикаментозные.

1. Психотерапия.
2. Фототерапия.
3. Энцефалофония («музыка мозга»).
4. Иглорефлексотерапия.
5. Ароматерапия.

### II. Медикаментозные.

1. Лекарственные средства безрецептурного отпуска.
  - 1.1. Препараты и сборы успокаивающих трав.
  - 1.2. Препараты мелатонина.
2. Рецептурные препараты.
  - 2.1. Производные имидазопиридина, циклопирролона и пирозолопиримидина.
  - 2.2. Антигистаминные препараты.
  - 2.3. Бензодиазепины.
  - 2.4. Барбитураты.
  - 2.5. Нейролептики с седативным эффектом.
  - 2.6. Антидепрессанты с седативным эффектом.

Среди нейрхимических средств для улучшения сна в настоящее время используют [1, 5]:

- агонисты ГАМК-рецепторов и их бензодиазепиновой составляющей;
- антагонисты H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов;
- агонисты мелатонина и его рецепторов.

*Возможно, в ближайшем будущем будут использовать:*

- антагонисты 5-HT<sub>2A</sub>-серотониновых рецепторов;
- антагонисты орексина;
- антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов;
- антагонисты нейрокинаина 1-рецепторов.

Традиционно в России для лечения инсомнии из рецептурных препаратов наиболее широко применяют производные бензодиазепина, использование которых в мире значительно уменьшается. Это связано с тем, что при длительном приеме в качестве снотворных бензодиазепиновых препаратов на первый план выступают их негативные эффекты: привыкание (потребность в увеличении дозы), зависимость (абстинентный синдром на фоне отмены), поведенческая токсичность (снижение памяти, внимания, ухудшение координации), дневная сонливость. При подозрении на наличие синдрома апноэ во сне (у больных с храпом) бензодиазепиновые препараты и производные барбитуратов противопоказаны [6, 7].

Сравнительно недавно (с конца 80-х годов) в клиническую практику введены небензодиазепиновые снотворные — так называемая группа три Z (zopiclon, zolpidem, zaleplon): производные циклопирролона (зопиклон), имидазопиридина (золпидем), пирозолопиримидина (залеплон). Именно они в настоящее время остаются наиболее безопасными и эффективными представителями гипнотиков.

Золпидем (Санвал) используется в клинической практике с 1988 г. и является селективным блокатором α-подти-

па (ранее обозначавшегося как ω<sub>1</sub>) бензодиазепиновых составляющих ГАМКергического постсинаптического рецепторного комплекса, не связывается с другими подтипами рецепторов, как центральными, так и периферическими [7]. Отличается от ранее упомянутых препаратов наименьшей токсичностью. Золпидем — небензодиазепиновый снотворный препарат, который в минимальной степени вызывает привыкание, зависимость и не нарушает дневного бодрствования. Побочные эффекты золпидема по частоте не отличаются от таковых плацебо. В связи с коротким периодом полужизни препарат может быть рекомендован не только для применения перед сном, но и среди ночи у больных с интрасомническими расстройствами, пробуждающихся в 2—3 часа. Смертельных случаев при передозировке препарата не описано. Золпидем снижает время засыпания и время бодрствования внутри сна, увеличивает представленность Δ-сна и фазы быстрого сна — наиболее важных в функциональном отношении составляющих сна. Как правило, утреннее пробуждение после приема рекомендованной дозы препарата легкое, без признаков сонливости, вялости и разбитости. Золпидем в наибольшей степени соответствует параметрам эффективного снотворного препарата.

### Клинический опыт применения золпидема (Санвал)

Для оценки эффективности и безопасности Санвала при инсомнии проведено открытое несравнительное исследование, включавшее 30 больных (7 мужчин и 23 женщины) инсомнией в возрасте 26—60 лет. Больным назначали Санвал по 10 мг (1 таблетка) на ночь в течение 10 дней. Длительность инсомнии варьировала от 2 нед до 10 лет. Пациенты предъявляли жалобы на нарушения сна (от 2 до 7 раз в неделю) в течение последнего месяца перед исследованием. При этом 3 (10%) пациента считали расстройство сна спонтанными, т. е. не могли назвать их причину, 8 (27%) связывали их с событиями предшествовавшего бодрствования, остальные 19 (63%) отмечали как спонтанные, так и связанные с различными событиями расстройства сна.

Пациенты с инсомнией предъявляли жалобы на пре-сомнические и интрасомнические расстройства: нарушение засыпания — 22 (73%), трудность поддержания сна, частые ночные пробуждения, трудность последующего засыпания, поверхностный ночной сон — 27 (90%). Постсомнические нарушения в виде невозможности быстро включиться в трудовую деятельность утром после сна отмечали 18 (60%) больных. Кроме того, 19 пациентов жаловались на дневную сонливость, 9 — на эпизодическое полное отсутствие ночного сна. По мнению больных, инсомния у них возникала из-за стресса (83%), различных жизненных ситуаций (77%), колебаний настроения (40%), сопутствующих заболеваний (37%); 4 (13%) больных указали среди причин расстройств сна ночную или суточную работу. На сезонные колебания в течении инсомнии указали 2 пациента.

Большинство (80%) пациентов использовали снотворные препараты разных групп, в основном бензодиазепины.

После 10 дней применения Санвала у обследованных отмечены следующие достоверные изменения:

- улучшение всех субъективных показателей сна (увеличение значения анкеты субъективной оценки сна на 31% по сравнению с исходным уровнем; снижение уровня тревоги);

- увеличение длительности сна, уменьшение латентного периода 1-й стадии сна, т. е. ускорение засыпания; увеличение 4-й стадии и длительности  $\Delta$ -сна; снижение индекса сна, т. е. улучшение структуры сна.

Установлено, что Санвал был особенно эффективен у больных с более тяжелым течением инсомнии (большее количество нарушений сна в неделю, худшая субъективная оценка сна в фоновую ночь, более выраженная депрессия, большее время засыпания и длительность бодрствования внутри сна, меньшая длительность  $\Delta$ -сна и фазы быстрого сна, меньшее количество циклов сна, худший индекс сна). Оценка больными эффективности и переносимости Санвала была высокой: 70% указали на отличный и хороший эффект и 90% — на хорошую и отличную переносимость.

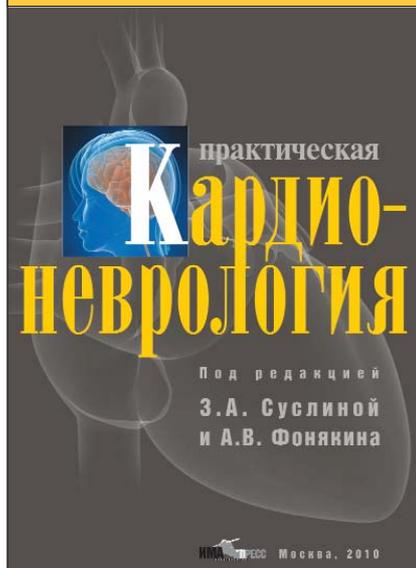
Таким образом, результаты использования Санвала в дозе 10 мг у пациентов с инсомнией свидетельствуют о его высокой эффективности и хорошей переносимости. Субъективная оценка положительного эффекта препарата подтверждается объективными исследованиями структуры сна, претерпевшей положительные сдвиги, которые затрагивают важнейшие показатели структуры сна — длительность  $\Delta$ -сна, процесс засыпания и время бодрствования внутри сна. Результаты анкетных данных, касающихся сонливости и синдрома апноэ во сне, свидетельствуют об отсутствии у препарата эффекта последствия.

Высокая безопасность Санвала (золпидем) позволяет оценить его как эффективное средство для лечения инсомнии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. Под ред. проф. Я.И. Левина. М.: Медпрактика, 2005; 115 с.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
3. Левин Я.И. Клиническая сомнология: проблемы и решения. Неврол журн 2004;9(4):4—13.
4. Левин Я.И. Нарушения сна. В кн.: Национальное руководство по неврологии. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с.548—65.
5. Principles and practice of sleep medicine Eds M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2005.
6. Левин Я.И. Фармакотерапия инсомнии и отмена длительно применяемых снотворных препаратов. Методические рекомендации, 2009; 21 с.
7. Whiting P.J., McKernan R.M., Wafford K.A. Structure and pharmacology of vertebrate GABAA receptor subtypes. Int Rev Neurobiol 1995;38:95—138.

**В издательстве «ИМА-ПРЕСС» вышла книга «КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ» под редакцией акад. З.А. Суслиной и проф. А.В. Фоякина.**



Монография посвящена актуальному направлению современной медицины — кардионеврологии. Систематизированы основные научно-практические разделы кардионеврологии, отражающие тесную взаимосвязь мозга и сердца на всех этапах сердечно-сосудистого континуума — от факторов риска до тяжелых церебральных и кардиальных осложнений. Рассмотрены современные стратегии первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, базирующиеся на единстве общетерапевтических подходов. На основе мировых данных и результатов собственных исследований детально представлены вопросы патогенеза кардиогенных инсультов. Проанализированы клинические и инструментальные проявления цереброкардиального синдрома и уточнены особенности антигипертензивной, антиаритмической и антиангинальной терапии в остром периоде инсульта. Впервые продемонстрированы оригинальные данные о взаимосвязи цереброгенных кардиальных нарушений, особенностей очагового церебрального поражения, хронической кардиальной патологии и неврологической динамики в остром периоде ишемического инсульта. Особое внимание уделено состоянию сердечной деятельности при хронических формах цереброваскулярной патологии, на основании авторских разработок продемонстрирована общность кардиocereбральных па-

тогенетических процессов. В разделе, посвященном хирургическим методам лечения, рассмотрена проблема защиты мозга при операциях на открытом сердце, а также профилактики кардиальных нарушений, связанных с проведением реконструктивных вмешательств на артериях головы. Отдельная глава посвящена актуальным вопросам определения, классификации, диагностики и лечения синкопальных состояний.

Книга адресована врачам различных специальностей — неврологам, терапевтам, кардиологам, сердечно-сосудистым хирургам, специалистам по рентгенохирургическим методам исследования и лечения заболеваний сердца и сосудов, функциональной и ультразвуковой диагностике.

**По вопросам приобретения книги обращайтесь по тел.: (495) 941-99-61, 721-48-20.**