



# Фармакотерапия нарушений сна у детей

К.м.н. И.Б. КОМАРОВА, д.м.н., проф. В.П. ЗЫКОВ

**Ж**алобы на нарушения сна являются частыми в практике педиатров и детских неврологов. По данным популяционных исследований, встречаемость сомнологических расстройств у детей составляет 19–36% [1, 2]. Причины и структура нарушений сна в детском возрасте отличаются разнообразием. Соответственно, значительно различаются способы коррекции сомнологических расстройств. Помимо немедикаментозных поведенческих методик лечения важную роль играет фармакотерапия с использованием как синтетических препаратов, так и растительных лекарственных средств. Целью настоящего обзора является обобщение существующей на сегодняшний день доступной информации, касающейся фармакологического лечения нарушений сна у детей.

## Нарушения сна, встречающиеся в детском возрасте\*

### Диссомнии

**Эндогенные нарушения сна:** идиопатическая инсомния, нарколепсия, синдром обструктивного апноэ во сне, синдром беспокойных ног.

**Экзогенные нарушения сна:** нарушение гигиены сна, расстройство сна, вызванное навязыванием определенных временных рамок для сна.

*Нарушения сна встречаются с частотой 19–36% в детской популяции развитых стран и занимают важное место в практике детских неврологов и педиатров. В статье обобщена существующая на настоящий день доступная информация, касающаяся фармакологического лечения сомнологических расстройств у детей. Лечение нарушений сна у детей представляет собой определенную проблему. В силу ограниченного опыта использования в детском возрасте синтетических снотворных препаратов средствами первого ряда являются лекарства растительного происхождения, поскольку они имеют достаточно высокий профиль безопасности, эффективны и могут быть рекомендованы при многих видах расстройств сна.*

**Нарушения циркадного ритма:** синдром отсроченного наступления сна.

### Парасомнии

**Расстройства, связанные с нарушением пробуждения:** спутанность сознания при пробуждении, снохождение, ночные страхи. **Расстройства, встречающиеся во время сна:** ритмические движения, вздрагивание при засыпании, сноговорение.

**Парасомнии, обычно ассоциированные с REM-сном:** ночные кошмары, сонный паралич.

**Другие парасомнии:** бруксизм, энурез, ночная пароксизмальная дистония, апноэ во сне у младенцев, синдром врожденной центральной гиповентиляции, син-

дром внезапной младенческой смерти, доброкачественный миоклонус новорожденных во сне.

Далеко не все нарушения сна у детей требуют медикаментозного лечения, часто бывает достаточно поведенческой коррекции. Это касается нарушения гигиены сна, расстройства сна, вызванного навязыванием определенных временных рамок для сна, синдрома отсроченного наступления сна, спутанности сознания при пробуждении, вздрагивания при засыпании, сноговорения, ночных кошмаров, бруксизма. В ряде случаев медикаментозная терапия направлена не собственно на инициацию и поддержание сна, а на устранение основных причин, приводящих к расстройству (например, антибиотики и противовоспалительные препараты при синдроме обструктивного апноэ).

\* В соответствии с международной классификацией расстройств сна (2001) [3].



Остальные сомнологические расстройства могут требовать фармакоррекции.

### Синтетические снотворные препараты

Ниже представлены данные о наиболее часто используемых лекарственных средствах при лечении соответствующих нарушений сна у детей.

*Идиопатическая эндогенная диссомния.* У взрослых препаратом выбора является мелатонин – синтетический аналог гормона шишковидной железы. Препар

ат за 1–2 часа до желаемого времени сна, сопоставим по эффективности с более высокими дозировками. Длительность терапии в разных исследованиях колебалась от 1 недели до нескольких лет [5]. Однако ввиду отсутствия убедительных доказательств пользы/безопасности мелатонина в России препарат разрешен к применению только с 18 лет.

*Нарколепсия.* Основными препаратами, используемыми при нарколепсии у взрослых, являются психостимуляторы и антидепрессанты. Информация о возможности использования психостимуляторов у детей ограничена [6]. Амфетамин не рекомендован у детей до 3 лет, после 3 лет допускается его использование в дозе 5–60 мг/сут. Метилфенидат не рекомендован у детей до 6 лет и при нарушениях роста, педиатрическая доза составляет 5–20 мг/сут. Возможности использования модафинила в педиатрии не изучены. Психостимуляторы имеют достаточно серьезные побочные эффекты, обычно в виде артериальной гипертензии и привыкания. В России данные препараты не применяются. Трициклические антидепрессанты, в частности имипрамин, используются для коррекции приступов катаплексии. Впервые антикатаплексический эффект имипрамина был отмечен в 1960 г. [7]. Считается, что данный эффект обусловлен механизмом действия антидепрессантов – блокированием обратного захвата серотонина, в результате чего повышается уровень этого стимулирующего медиатора в ЦНС [8]. В детском возрасте для лечения нарколепсии может быть рекомендован кломипрамин 1 мг/кг/день [8].

Перспективным препаратом, используемым в последнее время для лечения детской и подростковой нарколепсии, является оксидат натрия (ОН). Первый отчет об использовании ОН опубликован группой исследователей из клиники Мэйо в 2006 г. [9]. Авторами были получены обнадеживающие результаты: улучшение общего состояния отмечено в 88% случаев, частота приступов

катаплексии снизилась в 8,5 раз, тяжесть приступов уменьшилась в 1,5 раза, дневная сонливость по шкале Epworth снизилась с 19 до 12,5 баллов. По результатам мультицентрового исследования, НО показал самую высокую эффективность в отношении влияния как на дневную сонливость, приступы катаплексии, так и на другие симптомы нарколепсии [10]. Доза, рекомендованная [10] в начале терапии, – 60–90 мг/кг/сут; далее доза титруется 1 раз в 2 недели до достижения максимального эффекта, но не более 9 г/сут. Наиболее частые побочные эффекты: потеря веса, тошнота, сухость во рту, обстипация, головная боль. Данных, касающихся использования натрия оксидата в России для лечения детской и подростковой нарколепсии, в доступной литературе нет.

Число исследований, посвященных *синдрому беспокойных ног* (СБН) в детском возрасте, в настоящее время ограничено. Согласно результатам, полученным N. Simakajornboon и соавт. (2009), до начала лечения целесообразно исследовать уровень железа в крови, поскольку основной причиной симптоматического варианта синдрома считается железодефицитная анемия [11]. Соответственно, коррекция препаратами железа (Актиферрин – для детей до года и Мальтофер – для детей старше года из расчета элементарного железа 3 мг/кг/день) может оказаться достаточной. При идиопатическом варианте патогенетического обоснованы препараты, усиливающие допаминовую медиацию. В последние годы опубликованы обнадеживающие результаты, касающиеся использования леводопы, ропинирола, прамипексола и перголида у детей и подростков. Эффект и побочные действия в целом оказались сопоставимы с таковыми у взрослых. Помимо улучшения сна у больных отмечалась редукция симптомов гиперактивности и нарушенного внимания [12]. Однако в России указанные препараты не разрешены к использованию в детском возрасте. Другая

Трициклические антидепрессанты, в частности имипрамин, используются для коррекции приступов катаплексии.

В детском возрасте для лечения нарколепсии может быть рекомендован кломипрамин 1 мг/кг/день.

рат увеличивает концентрацию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина в мозге, изменяет активность пиридоксалькиназы, участвующей в синтезе ГАМК, дофамина и серотонина. Данные об использовании мелатонина в детском возрасте обнадеживающие в отношении и пользы, и безопасности. Со времени первого исследования, посвященного применению препарата у детей в 1991 г. [4], опубликованы результаты более 20 наблюдений. Изучалась эффективность и безопасность мелатонина при идиопатической диссомнии, а также при нарушениях сна, ассоциированных с психическими заболеваниями (аутизм, задержка психического развития). Показано, что препарат сокращает время засыпания в два раза, способствует улучшению качества сна. Дозы препарата варьировали в пределах 2–10 мг. По данным I.M. van Geijlswijk и соавт. (2010), мелатонин, назначаемый при идиопатической диссомнии детям 6–12 лет в дозе 0,05 мг/кг



группа препаратов, рекомендуемых к использованию при СБН, – бензодиазепины. Клоназепам назначается в дозе 10–30 мкг/кг/сут. Препарат обычно хорошо переносится, однако при синдроме дефицита внимания и гиперактивности может наблюдаться аггравация поведенческих нарушений [16].

*Снохождение.* Доказательных исследований, обосновывающих использование фармакотерапии при сомнамбулизме, в настоящее время не существует. Достаточным считается обеспечение безопасности пациентов во время эпизодов снохождения [14]. Однако в практической деятельности детские неврологи все же назначают медикаментозную терапию при высокой частоте приступов. Основные препараты, практически рекомендуемые для лечения сомнамбулизма: трициклические антидепрессанты и бензодиазепины. Амитриптилин назначается детям в дозе 0,1 мг/кг за 1 час до сна с возможным повышением дозы в течение 2 недель до 0,5–

антидепрессанты и бензодиазепины (клоназепам). Эффективность антидепрессантов патогенетически связана с влиянием на обмен серотонина. Кроме того, трициклические антидепрессанты обладают седативным действием, обусловленным сродством к гистаминовым H<sub>1</sub>-рецепторам, и альфа-адреноблолирующим действием. Клоназепам взаимодействует со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами, расположенными в постсинаптическом ГАМК<sub>A</sub>-рецепторном комплексе в лимбической системе мозга, гипоталамусе, восходящей активирующей ретикулярной формации ствола мозга и вставочных нейронах боковых рогов спинного мозга. В результате происходит торможение межнейронной передачи в соответствующих отделах ЦНС [8]. В последние годы появились публикации, посвященные эффективности L-5-гидрокситриптофана (L5НТФ) при лечении ночных страхов у детей. В 2004 г. были опубликованы результаты единственного рандо-

Перспективным препаратом, используемым в последнее время для лечения детской и подростковой нарколепсии, является оксибат натрия (ОН). Доза, рекомендованная в начале терапии, – 60–90 мг/кг/сут; далее доза титруется 1 раз в 2 недели до достижения максимального эффекта, но не более 9 г/сут.

ходит эффективность плацебо. Однако в детском возрасте препарат почти не изучен, опыт использования его в России отсутствует. *Энурез.* В настоящее время для лечения энуреза могут быть использованы синтетические аналоги антидиуретического гормона (АДГ) (десмопрессин), антихолинергические средства (оксибутинин), трициклические антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин). Оптимальным препаратом при моносимптоматическом энурезе признана таблетированная форма АДГ: по данным систематического обзора 47 рандомизированных исследований, показана достаточная эффективность и безопасность лекарства в дозе 0,2–0,4 мг [15]. Единственное серьезное осложнение – гипонатриемия [16], однако оно наиболее типично для интраназального спрея [17]. АДГ назначается за 1 час до сна с рекомендацией не пить в течение 2 часов перед сном. В случаях, когда невозможно ограничение употребления жидкости в указанные часы, назначение препарата нецелесообразно [16]. Самой частой причиной неэффективности АДГ признано уменьшение емкости мочевого пузыря [18]. В этом случае, а также при гиперактивности детрузора рекомендуются антихолинергические препараты (оксибутинин) [19, 20]. В связи с отсутствием рандомизированных исследований допускается учет результатов неконтролируемых исследований, показавших высо-

Оптимальным препаратом при моносимптоматическом энурезе признана таблетированная форма АДГ: по данным систематического обзора 47 рандомизированных исследований, показана достаточная эффективность и безопасность лекарства в дозе 0,2–0,4 мг.

2 мг/день; подросткам – 25–50 мг/день за 1 час до сна. Клоназепам назначается в дозе 10–30 мкг/кг за 1 час до сна.

*Ночные страхи, ритмические движения во сне.* Не существует статистически обоснованных данных относительно целесообразности медикаментозной терапии ночных страхов и ритмических движений. Вместе с тем аналогично другим парасомниям, возникающим в стадии медленного сна, для коррекции указанных расстройств при высокой их частоте и неэффективности поведенческой коррекции обычно используются трициклические

мизированного контролируемого исследования. Было показано, что применение L5НТФ в дозе 2 мг/кг/день в течение 2 дней приводило к полной редукции ночных страхов у 84% пациентов и эффект сохранялся на протяжении 6 месяцев [14]. L5НТФ – естественный предшественник серотонина, из которого в ночное время синтезируется мелатонин. Существует достаточно рандомизированных контролируемых исследований, на основании которых можно заключить, что эффективность L-5-гидрокситриптофана при депрессиях и связанных с ними нарушениях сна у взрослых превос-



кую эффективность оксibuтини-на при моносимптоматической форме энуреза [20]. Режим дозирования: 2,5 мг 2–3 раза в день. Частые побочные эффекты: констипация, сухость во рту, остаточная моча в мочевом пузыре, изменение настроения.

Третья группа препаратов для лечения энуреза – трициклические антидепрессанты. Кохрановский систематический обзор 58 рандомизированных исследований показал их высокую эффективность. Механизм действия трициклических антидепрессантов при энурезе в настоящее время непонятен [21]. Предпочтительным является имипрамин. Режим дозирования: 1 мг/кг за 1 час до сна, не более 50 мг. Несмотря на высокую эффективность, профиль безопасности трициклических антидепрессантов в детском возрасте признан недостаточно благоприятным из-за частых побочных эффектов (неустойчивость настроения, вторичные нарушения сна) и риска смерти при передозировке. В связи с этим указанные препараты рекомендованы к использованию только при неудаче всех других вариантов терапии [21].

*Ночная пароксизмальная дистония.* До настоящего времени нет полной ясности в отношении генеза данного расстройства. Выделяют короткие (15–45 секунд) и длительные (2 минуты – 2 часа) приступы. По мнению большин-

ства исследователей, короткие ночные приступы дистонии являются разновидностью эпилептических припадков, длительные приступы относят к парасомниям [22]. Соответственно, препаратами выбора при коротких пароксизмах являются анти-

возбуждение, страх, акатизия, эйфория, депрессия, эпилептические припадки, снижение АД, аритмии, сухость во рту, агранулоцитоз, гиперпролактинемия, акнеобразные изменения кожи, повышение массы тела. Доказательных исследований, касаю-

Препаратами выбора при коротких пароксизмах являются антиконвульсанты (карбамазепин, клоназепам), при длительных может быть полезен галоперидол.

конвульсанты (карбамазепин, клоназепам) [3, 22], при длительных может быть полезен галоперидол [5]. Целевая доза при лечении карбамазепином: 15–30 мг/кг/сут. Карбамазепин блокирует натриевые каналы мембран гиперактивных нервных клеток, снижает влияние возбуждающих нейромедиаторов, усиливает тормозные процессы. Побочные эффекты: головокружение, возбуждение, галлюцинации, депрессия, агрессивное поведение, нарушение сердечного ритма, гиперили гипотензия, тошнота, рвота, повышение уровня печеночных ферментов, нарушения кровотечения, анафилактические реакции [8]. Целевая доза клоназепама: 10–30 мкг/кг/сут. Наиболее частые побочные эффекты: сонливость, нарушение поведения, угнетение дыхания, аллергические реакции, панцитопения [8]. Галоперидол патогенетически обоснован при длительных пароксизмах ночной дистонии в связи с тем, что препарат блокирует дофаминергическую активность в нигростриальных путях, обладает слабым центральным альфа-адреноблокирующим, антигистаминным и антихолинэргическим эффектами, нарушает процесс обратного захвата и депонирования норадреналина. Целевая суточная доза препарата составляет 0,01–0,03 мг/кг. К сожалению, галоперидолу свойственны серьезные побочные эффекты: экстрапирамидные расстройства, психомоторное

ощущение целесообразности использования как антиконвульсантов, так и галоперидола при ночной пароксизмальной дистонии в детском возрасте, в доступной литературе нет.

### Растительные лекарственные препараты

Как видно из вышеизложенного, использование синтетических лекарственных средств при лечении нарушений сна значительно ограничено либо серьезными побочными эффектами, либо отсутствием данных об эффективности/безопасности препаратов. В этой связи применение лекарственных растительного происхождения в детском возрасте представляется достаточно перспективным. К наиболее употребляемым растениям седативного действия можно отнести следующие: *Valeriana officinalis* (валериана), *Melissa officinalis* (мелисса), *Méntha piperíta* (мята), *Humulus lupulus* (хмель), *Passiflora incarnata* (пассифлора), *Matricaria chamomilla* (аптечная ромашка), *Leonurus cardiaca* (пустырник), *Raeonia anomala* (пион).

*Валериана* применяется в лечебной практике как в виде отдельных галеновых лекарственных форм, так и в составе многокомпонентных настоев и настоек. Механизм действия растения заключается в дозозависимой индукции высвобождения гамма-аминомасляной кислоты и ингибировании ее распада, что приводит к седативному эффекту [23].

До начала лечения синдрома беспокойных ног целесообразно исследовать уровень железа в крови, поскольку основной причиной симптоматического варианта СБН считается железодефицитная анемия. Соответственно, коррекция препаратами железа (Актиферрин – для детей до года и Мальтофер – для детей старше года из расчета элементарного железа 3 мг/кг/день) может оказаться достаточной.



Кроме того, один из компонентов валерианы (гидроксипинопесинол) обладает родством к бензодиазепиновым рецепторам [24]. В последние годы проводятся клинические исследования для оценки эффективности/безопасности валерианы при лечении больных, страдающих тревожными и сомнологическими нарушениями. В работе R. Adreatini и соавт. (2002) продемонстрирован сопоставимый эффект диазепама и валерианы в отношении редукции тревожного расстройства [25]. В нескольких рандомизированных плацебоконтролируемых испытаниях отмечено положительное влияние валерианы на характеристики сна у больных с экзогенной диссомнией. По данным полисомнографии выявлено достоверное уменьшение времени засыпания и увеличение доли медленноволнового сна [26].

**Мелисса.** Выявлено, что мелисса оказывает сильный ингибирующий эффект на ГАВА-трансаминазу [27]. Комбинация «мелисса – валериана» является оптимальной и доказанно эффективной и безопасной по сравнению с плацебо [28, 29]. По данным S.F. Muller и соавт. (2006), назначение мелиссы в сочетании с валерианой в максимальной дозе (320 мг и 640 мг) у детей приводит к достоверному уменьшению клинических проявлений СБН [29].

**Мята.** Известно, что компоненты растения обладают мягким спазмолитическим эффектом за счет влияния на кальциевые каналы в гладких мышцах. Недавно были также показаны сильные антиоксидантные свойства мяты [30]. Доказательных исследований, посвященных лечению нарушений сна мятой, в настоящее время нет, однако, учитывая радиопротективные и спазмолитические свойства растения, оно может быть показано при стресс-обусловленных сомнологических расстройствах. Сбалансированная комбинация экстрактов трех описанных трав содержится в препарате Персен, выпускающемся в виде таблеток и капсул (форте-формула). В детском возрасте наиболее предпо-

читительной является таблетированная форма, поскольку может быть рекомендована безопасно уже с трех лет; в 1 таблетке препарата содержится 50 мг экстракта валерианы и по 25 мг экстрактов мелиссы и мяты. Оптимальная доза для детей 3–12 лет, не вызывающая дневной сонливости, составляет до 3 таблеток в день.

**Хмель.** Растение используется как мягкое седативное средство при повышенной тревожности и диссомнии. В нескольких клинических испытаниях показана высокая эффективность препаратов хмеля в сочетании с другими седативными травами при лечении диссомнии. Так, назначение 500 мг экстракта валерианы в сочетании с 120 мг экстракта хмеля у взрослых достоверно сокращает время засыпания и количество ночных пробуждений [31].

**Пассифлора.** Пассифлора обладает анксиолитическим и снотворным эффектами благодаря взаимодействию компонентов растения с опиоидными и ГАВА/бензодиазепиновыми рецепторами [32]. В настоящее время имеются данные об одном пилотном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании, где сопоставлялась эффективность оксазепам и пассифлоры при лечении тревожного расстройства в течение 4 недель. Польза от обоих вмешательств была сопоставима, а в отношении безопасности пассифлора оказалась более предпочтительной, так как не ухудшала работоспособность, в отличие от оксазепам [33].

**Аптечная ромашка.** При исследовании механизма действия компонентов растения выявлены анксиолитические и седативные свойства, в то время как спазмолитический эффект, приписываемый традиционно ромашке, не подтвердился [34]. При сравнении влияния пассифлоры и аптечной ромашки на время засыпания ромашка оказалась более предпочтительной [35].

**Пустырник.** Наиболее изученные эффекты: пролонгация интервалов PQ и QT, снижение артериального давления, подавление активности

Применение лекарств растительного происхождения в детском возрасте представляется достаточно перспективным. К наиболее употребляемым растениям седативного действия можно отнести следующие: *Valeriana officinalis* (валериана), *Melissa officinalis* (мелисса), *Méntha piperíta* (мята), *Humulus lupulus* (хмель), *Passiflora incarnata* (пассифлора), *Matricaria chamomilla* (аптечная ромашка), *Leonurus cardiaca* (пустырник), *Paeonia anomala* (пион).

свободных радикалов [36]. Традиционно растение используется как обладающее седативными свойствами, полезное при тревожных расстройствах, сопровождающихся артериальной гипертензией и нарушениями сна. Доказательных исследований эффективности/безопасности при расстройствах сна без артериальной гипертензии в настоящее время нет.

**Пион.** Также издавна используется в виде настоек и отваров как седативное средство. Однако механизм действия компонентов растения не вполне понятен, а клиническая польза и безопасность не изучены.

Таким образом, нарушения сна в детском возрасте встречаются достаточно часто и занимают важное место в практике детских неврологов и педиатров. Лечение нарушений сна у детей представляет собой определенную проблему. В силу ограниченного опыта использования в детстве синтетических снотворных препаратов большая роль отводится немедикаментозным (поведенческим) способам коррекции нарушений сна. В фармакотерапии средствами первого ряда являются растительные лекарственные препараты, поскольку они имеют достаточно высокий профиль безопасности, эффективны и могут быть рекомендованы при многих видах расстройства сна. ❀