



Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

О возможности применения снотворных препаратов в течение длительного времени

М.Г. Полуэктов

Адрес для переписки: Михаил Гурьевич Полуэктов, polouekt@mail.ru

В консенсусе по лечению хронической инсомнии Национального института здравоохранения США (2005) обозначена возможность назначения некоторых агонистов бензодиазепиновых рецепторов на срок, более длительный, чем было рекомендовано ранее. Это обусловлено накоплением данных об эффективности и безопасности длительного использования современных небензодиазепиновых снотворных, таких как эзопиклон и рамелтеон (не зарегистрированы в России). Кроме того, в настоящее время хроническая инсомния предполагает долгосрочное или пожизненное лечение, в том числе нелекарственные и фармакологические подходы к профилактике рецидива. Это может привести к расширению временных рамок для назначения снотворных при хронической инсомнии.

Ключевые слова: инсомния, снотворные препараты, длительная терапия

В инструкциях ко многим психотропным средствам часто встречается загадочная рекомендация об употреблении препарата не дольше трех-четырёх недель. Сталкиваясь с такой формулировкой, врач не удивляется, поскольку знает из курса фармакологии о проблемах привыкания и лекарственной зависимости. В качестве примера препаратов, для которых характерны эти феномены, обычно приводятся барбитураты и бензодиазепины. Остается непонятным, на чем основана рекомендуемая длительность приема. Врач может предположить, что

были исследования, специально посвященные этой теме. Так ли это?

Прежде всего следует определиться с используемым понятием аппаратом. Основные определения для феноменов, связанных с длительным употреблением психотропных препаратов, приводятся в табл. 1 и обсуждаются далее.

Существует ли проблема злоупотребления психотропными препаратами? Да, существует. В 2014 г. в США было зарегистрировано 21,5 млн людей, злоупотребляющих психоактивными веществами, из них 17 млн – ал-

коголем, 1,9 млн – транквилизаторами и 0,7 млн – седативными средствами [1]. Для снотворных средств такое злоупотребление подразумевает хотя бы однократное их использование без предписания врача. Среди больных хронической инсомнией 22% принимают алкоголь в качестве снотворного [2]. По данным российского сплошного популяционного исследования, вовлекшего более 1500 человек, эпизодические или частые нарушения сна отмечались у 20% населения, при этом распространенность употребления снотворных препаратов была сопоставимой – 18,7% [3].

Большинство нежелательных побочных эффектов психотропных препаратов обусловлено их длительным приемом. В отношении того, что следует подразумевать под словом «длительный», в медицинской литературе нет единой точки зрения. Всемирная организация здравоохранения в 1996 г. рекомендовала считать длительным применение препарата по меньшей мере на протяжении шести месяцев в году [4]. Подобного же мнения придерживаются и авторы более поздних обзоров на эту тему [5].

Согласно пятой версии классификации психических рас-



стройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-V), зависимость от приема лекарственных препаратов или алкоголя считается их употребление, несмотря на развивающиеся негативные последствия [6]. Компульсивное и повторное использование препарата может вызывать развитие привыкания и синдром отмены после прекращения его приема или уменьшения дозы. Полные критерии этого состояния приводятся в табл. 2.

В понятие зависимости как частный случай входит и понятие привыкания (толерантности) – снижение эффективности принимаемого препарата и необходимость повышения его дозы для достижения того же эффекта.

При обсуждении феноменов зависимости также используют понятия зависимости физической и психологической. Физическая зависимость развивается при возникновении структурных изменений в организме человека на фоне применения препарата. Чаще всего это реализуется на рецепторном уровне, когда отмечается феномен десенситизации рецепторов, сопровождающийся снижением их числа на фоне избыточной стимуляции. Для физической зависимости помимо острого синдрома отмены характерно также развитие подострого синдрома отмены, сопровождающегося волнообразным течением с усилением и уменьшением симптомов, иногда в течение нескольких лет. Психологическая зависимость подразумевает развитие эмоционально-мотиваци-

онных нарушений в структуре синдрома отмены. Например, ощущение неудовлетворенности, неуверенности, снижение способности получать удовольствие (ангедонии) или повышение общего уровня тревоги. При психологической зависимости препарат принимается не для получения удовольствия, а для того чтобы избежать неприятных ощущений при его отмене. Нарушения сна, наряду с хронической болью и психическими заболеваниями, являются одним из ведущих состояний, сопровождающихся развитием лекарственной зависимости. Обычно это обсуждается на примере снотворных производных бензодиазепа, за полвека применения которых был накоплен большой клинический опыт.

Принятые внутрь бензодиазепины быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте, и пик их концентрации в крови наблюдается примерно через час. Эти препараты хорошо связываются с белками и в течение семи – десяти часов распределяются по всему организму, метаболизируются в печени и полностью выводятся из организма в течение двух – шести дней. Бензодиазепины оказывают тормозящее влияние на центральную нервную систему (особенно на лимбическую систему мозга), усиливая тормозящий эффект гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в отношении специфических рецепторов (ГАМК_A-рецепторный комплекс) [7].

Толерантность к бензодиазепинам развивается при участии нескольких механизмов, что де-

лает этот феномен клинически неоднородным:

1) изменение конфигурации ГАМК_A-рецептора, в частности разъединение бензодиазепин-связывающей и ГАМК-связывающей субъединиц, что приводит к блокированию связи рецептора с ГАМК;

2) снижение транскрипции генов, ответственных за синтез бензодиазепин-чувствительных субъединиц ГАМК_A-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи;

3) повышение чувствительности глутаматергических рецепторов как реакция на активацию рецепторов ГАМК;

4) изменение баланса других нейротрансмиттеров (дофамина, серотонина, ацетилхолина) и нейростероидов, которые оказывают модулирующее воздействие на рецепторы ГАМК, в связи с неспецифическим воздействием бензодиазепинов на другие клетки [7].

Изучались генетические предпосылки к развитию толерантности к снотворным препаратам. Наличие врожденной предрасположенности подтверждается как клиническими наблюдениями, так и генетическими исследованиями. В эксперименте на мышах был идентифицирован ген, отвечающий за синтез ассоциированного с мозгоспецифическим ингибитором ангиогенеза 1 белка 3 (brain-specific angiogenesis inhibitor 1-associated protein 3 – BA1AP3). Этот ген экспрессируется клетками отделов мозга мышшей, вовлеченными в реакцию страха (миндалины, гипоталамуса, периакведуктального серого

Таблица 1. Феномены, связанные с длительным приемом некоторых психотропных средств

1.	Длительный прием – прием препарата более шести месяцев в течение одного года
2.	Зависимость (толерантность) – наличие сильного желания или потребности в употреблении вещества, трудность контролировать его прием, формирование привыкания и синдрома отмены
3.	Привыкание – снижение эффекта препарата или необходимость увеличения его дозы для достижения того же эффекта
4.	Синдром отмены – состояние, возникающее при отмене препарата или снижении его дозы при предшествовавшем регулярном приеме
5.	Рикошетная инсомния – возвращение симптомов инсомнии к прежнему уровню при прекращении приема снотворного препарата



вещества) и поведенческие реакции, соответствующие реакциям тревоги у человека [8]. Белок ВА1АР3 участвует в синтезе мембран синаптических везикул, содержащих глутамат и ГАМК. Мутации генов, участвующих в синтезе субъединиц ГАМК-рецепторов, – Н101R (альфа-1-и альфа-2-субъединицы), Н126R (альфа-3), Н105R (альфа-5) снижают чувствительность рецепторов к бензодиазепинам при сохранной чувствительности к ГАМК. Лекарственная толерантность развивается в разные сроки по отношению к различным эффектам бензодиазепинов: в первую очередь к седативному, миорелаксирующему, а затем и анксиолитическому. Привыкание к бензодиазепинам характеризуется нарушениями циркадианного ритма цикла «сон – бодрствование» с ночными пробуждениями и невозможностью заснуть без приема очередной дозы препарата.

Резкое прекращение употребления снотворных, принимавшихся длительное время, вызывает синдром отмены (абстиненцию) продолжительностью от нескольких дней до двух-трех недель, а в отдельных случаях до трех – шести месяцев. Синдром отмены представляет собой группу психических и соматоневрологических симптомов, не наблюдавшихся ранее. Первые включают раздражительность, дисфорию, напряженность, подавленное настроение, значительное усиление тревоги и беспокойства, агитацию или, наоборот, вялость, повышенную утомляемость, деперсонализацию и выраженные расстройства сна, нередко с кошмарными сновидениями, обусловленными рикошетным увеличением представленности быстрого сна. Соматоневрологические расстройства включают вегетативные нарушения: гипергидроз, тахикардию, гипотензию,

гипопноэ, иногда гипертермию. Возможны анорексия, тошнота, рвота. Неврологические симптомы представлены головокружением, головной болью, мелко-размашистым тремором пальцев рук, фибрилляцией языка, нарушением координации движений, зрения, затруднением речи. Изменения ритма сердца и артериального давления в свою очередь могут спровоцировать ишемию миокарда или аритмию, поэтому при первых признаках синдрома отмены врач должен быть готов к проведению мероприятий по поддержке кровообращения и дыхания. При отмене бензодиазепиновых снотворных также описано развитие феномена рикошетной инсомнии – ухудшение как субъективных, так и объективных (увеличение доли быстрого сна) характеристик сна в последующие после отмены одну-две ночи. Далее показатели сна либо возвращаются к тому уровню,

Таблица 2. Критерии зависимости от приема лекарственных средств, согласно классификации DSM-V

1.	Вещество часто принимается в больших количествах или в течение более длительного времени, чем предполагалось
2.	Отмечается постоянное желание или безуспешные попытки сократить или контролировать употребление вещества
3.	Значительно увеличивается количество времени, которое тратится на поиск, употребление вещества и преодоление последствий интоксикации
4.	Присутствует неодолимое влечение к употреблению вещества
5.	Повторное употребление вещества приводит к утрате способности выполнять основные обязанности на работе, по месту учебы и в семье (прогулы, ухудшение качества работы и снижение успеваемости)
6.	Использование вещества продолжается, несмотря на постоянные или периодически возникающие социальные или межличностные проблемы, вызванные или усугубляемые эффектами употребляемой субстанции (семейные конфликты, ссоры с окружающими и пр.)
7.	Вследствие употребления вещества прекращаются или заметно сокращаются важные проявления социальной, профессиональной и досуговой активности
8.	Имеют место эпизоды повторного использования вещества в ситуациях, связанных с физической опасностью (например, при управлении автомобилем, отдыхе на воде и т.п.)
9.	Употребление вещества продолжается, несмотря на знание о постоянных или периодических проблемах с физическим или психическим здоровьем, вызываемых или усугубляемых его приемом
10.	Имеются признаки толерантности, определяемые любым из следующих феноменов: <ul style="list-style-type: none"> ■ необходимость заметного увеличения количества вещества для достижения интоксикации или желаемого эффекта; ■ заметное снижение эффекта при продолжении использования того же количества вещества (не относится к случаям приема лекарств под врачебным наблюдением)
11.	Возникает синдром отмены, проявляющийся одним из следующих феноменов: <ul style="list-style-type: none"> ■ появление физических симптомов при снижении дозы или отмене вещества; ■ употребление вещества для облегчения или избегания симптомов отмены (не относится к случаям приема лекарств под врачебным наблюдением)



который был достигнут на фоне приема препарата, либо несколько ухудшатся, как правило не опускаясь ниже уровня, который был до лечения. В отличие от синдрома отмены, при рикошетной инсомнии новые симптомы не появляются.

В метаанализе исследований эффективности бензодиазепиновых снотворных показано, что применение этих препаратов по данным полисомнографии сопровождается уменьшением времени засыпания в среднем на 4,4 минуты (95% ДИ 0,7–9,2) и увеличением общего времени сна на 61,8 минуты (37,4–86,2) [9]. Субъективные отчеты пациентов оказались более оптимистичными: время засыпания снизилось на 14,3 минуты (10,6–18,0).

Метаанализы длительного применения бензодиазепиновых снотворных в отношении симптомов зависимости и привыкания отсутствуют. В некоторых статьях упоминается лишь исследование с двухмесячным применением темзапеама при инсомнии, которое не сопровождалось развитием привыкания и зависимости [10]. Отдельные эксперты оценили частоту развития зависимости при приеме бензодиазепинов в качестве снотворных в 20% [11]. К небензодиазепиновым лигандам ГАМК_A-рецепторного комплекса относятся препараты, не имеющие в своей структуре бензодиазепинового элемента (комбинации бензолного и диазепинового колец), но проявляющие средство к местам прикрепления бензодиазепинов. Это так называемые Z-препараты: зопиклон (циклопирролоновое производное), золпидем (имидазопиридин), залеплон (пиразолопиридин). Действие этих субстанций имеет такую особенность, как максимальная аффинность к альфа-1-субъединице этого рецепторного комплекса, отвечающей за снотворное действие, с минимальным средством к зонам связывания, отвечающим за другие нежелательные эффекты бензодиазепинов.

По сравнению с большинством доступных бензодиазепиновых снотворных Z-препараты имеют достаточно короткий период полужизни (от минимального одного часа у залеплона до максимальных пяти часов у зопиклона). Z-препараты вызывают меньше дневных побочных эффектов, чем бензодиазепины, поэтому они более предпочтительны при жалобах на ночной сон. Тем не менее имеются сообщения о развитии таких побочных эффектов, как галлюцинации и психозы, сложные поведенческие реакции на фоне приема этих препаратов, особенно золпидема. Z-препараты не задействуют те механизмы развития привыкания, которые характерны для менее селективных бензодиазепинов [7]. S. Ancoli-Israel и соавт. (2005) отмечали достоверное улучшение времени засыпания, увеличение продолжительности сна и числа ночных пробуждений на фоне применения залеплона в течение одного года у пожилых пациентов с инсомнией. При этом развитие эффектов привыкания и зависимости не наблюдалось, отчетливый эффект рикошетной инсомнии определялся в течение двух – пяти дней после отмены препарата [12]. Имеют место единичные сообщения о развитии привыкания и к высокоселективным снотворным [13].

Самый современный из Z-препаратов эсзопиклон (стереоизомер зопиклона) и форма золпидема с замедленным высвобождением (не зарегистрированы в России) рекомендованы для длительного применения при лечении инсомнии. В длившемся шесть месяцев исследовании J. Walsh и соавт. (2007) эсзопиклон продемонстрировал положительный эффект по шкале индекса тяжести инсомнии (средний балл менее 7 регистрировался у 50% пациентов против 19% в группе плацебо) [14]. При этом эффекты привыкания и зависимости на фоне приема препарата не регистрировались. Подобные результаты получены в группе пожилых больных ин-

Нарушения сна, наряду с хронической болью и психическими заболеваниями, являются одним из ведущих состояний, сопровождающихся развитием лекарственной зависимости. Обычно это обсуждается на примере снотворных производных бензодиазепина, за полвека применения которых был накоплен большой клинический опыт

сомнией, получавших лечение эсзопиклоном в течение трех месяцев. На фоне приема препарата улучшались субъективные показатели времени засыпания, общего времени сна и бодрствования в период сна. При этом не отмечалось развития эффектов привыкания, зависимости и рикошетной инсомнии [15].

В восьмимесячном плацебо-контролируемом исследовании T. Roth и соавт. (2013) изучали эффективность золпидема с замедленным высвобождением при хронической инсомнии. На фоне приема препарата наблюдалось преимущество по числу пациентов со «значительным или заметным улучшением» (85% против 48% в группе плацебо) и отсутствие развития эффектов привыкания и зависимости [16]. Подобные результаты были получены при шестимесячном применении этой формы золпидема по схеме «по потребности» в исследовании A. Krystal и соавт. (2008) [17].

Следующее поколение снотворных препаратов представлено агонистами мелатониновых рецепторов. Гормон шишковидной железы мелатонин обладает легким снотворным и значительно более выраженным хронобиотическим (регулирующим циркадианные ритмы) действием. Показано, что гипнотическое действие мелатонина возрастает при снижении его внутренней



продукции. Метаанализы, размещенные в Кохрейновской базе данных, подтверждают положительный эффект препаратов мелатонина в отношении засыпания, продолжительности и качества ночного сна [18].

Агонист мелатониновых рецепторов первого и второго типа рамелтеон (не зарегистрирован в России) имеет период полувыведения от одного до 2,5 часов. В исследованиях длительностью до пяти недель не было обнаружено развития эффектов толерантности и зависимости на фоне приема этого препарата [19]. Подчеркивается, что прием агонистов мелатониновых рецепторов не сопровождается «положительным подкреплением» (reinforcing effect), а потому не вызывает психологической зависимости. Препарат отличается доказанный эффект лишь в отношении сокращения времени засыпания, на другие характеристики сна он не влияет. В открытом исследовании G. Richardson и соавт. (2009) применяли рамелтеон для лечения хронической инсомнии в течение одного года, при этом проявлений синдрома отмены и привыкания к препарату не регистрировалось [20].

Новой мишенью действия снотворных препаратов является орексиновая активирующая система мозга, отвечающая еще и за чередование фаз медленного и быстрого сна [21]. В 2014 г. в США для применения при инсомнии был одобрен препарат, блокирующий оба типа орексиновых рецепторов, – суворексант (в России не зарегистрирован). Он продемонстрировал положительный эффект в отношении пре- и интрасомнических нарушений и ранних пробуждений. Суворексант не подавляет дыхательный центр, что обуславливает его безопасность для пациентов с тяжелым обструктивным апноэ сна и легочной патологией [22]. В плацебоконтролируемом исследовании, которое проводилось в тече-

ние одного года, применение препарата не сопровождалось развитием привыкания. После отмены суворексанта не наблюдалось развития негативных побочных эффектов (синдрома отмены) и рикошетной инсомнии [23]. В настоящее время суворексант – это единственный препарат, в отношении которого имеются систематизированные рандомизированные данные о состоянии пациентов после годового применения в качестве снотворного.

Отдельно следует упомянуть другой препарат, повсеместно используемый в качестве снотворного, – блокатор гистаминергической мозговой активирующей системы. Доксиламин является селективным антагонистом возбуждающих H_1 -рецепторов, в значительной степени присутствующих в головном мозге. По результатам открытых клинических исследований без плацебоконтроля, доксиламин положительно влиял на субъективные и объективные показатели сна при инсомнии. Среди них – уменьшение времени засыпания и числа пробуждений ночью, общей продолжительности сна, улучшение качества ночного сна и утреннего пробуждения, увеличение продолжительности быстрого сна [24]. В единственном плацебоконтролируемом двойном слепом исследовании 1985 г. был продемонстрирован положительный эффект препарата в отношении субъективных показателей качества сна [25]. Клиническое применение доксиламина ограничивают его М-холинолитические свойства, что не позволяет рекомендовать его лицам с глаукомой и доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

A. Roussin и соавт. (2013) в метаанализе отмечают, что формирование зависимости и синдрома отмены при длительном применении препарата отсутствовало. Критериям зависимости отвечали только 1,3% принимавших

доксиламин пациентов. Авторы, однако, фиксировали развитие феномена рикошетной инсомнии при попытках отмены препарата [26].

Итак, еще в 2005 г. эксперты из Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health) в консенсусе по лечению хронической инсомнии обозначили возможность назначения некоторых агонистов бензодиазепиновых рецепторов на срок, более длительный, чем было рекомендовано ранее [27]. Сначала это касалось только нового препарата эсзопиклон. В числе прочего были отмечены низкий потенциал развития привыкания при краткосрочном применении агонистов бензодиазепиновых рецепторов и отсутствие информации о последствиях их длительного применения.

Этот консенсус послужил базой для разработки клинических рекомендаций по лечению хронической инсомнии, которые были опубликованы в 2008 г. в Journal of Clinical Sleep Medicine [28]. В этих рекомендациях обозначена возможность назначения лечения снотворными препаратами на длительный срок при наличии тяжелой или рефрактерной к лечению инсомнии или хронического коморбидного заболевания. Описывалось применение снотворных в следующих режимах: на постоянной основе (ежедневно), по прерывистой схеме (например, три раза в неделю) или «по потребности» (уровень рекомендаций «консенсус», то есть уровень С по стандартной шкале рекомендаций). Препаратами выбора были названы агонисты бензодиазепиновых рецепторов и рамелтеон. При этом продолжительность применения снотворных препаратов была ограничена двумя – четырьмя неделями. Отдельным категориям сложных пациентов (более конкретно обозначить эту категорию пациентов авторы не смогли) было разрешено



назначать снотворные препараты на более длительный срок в зависимости от клинического опыта врача и совокупного мнения экспертов, поскольку данных о возможности длительного применения снотворных препаратов недостаточно. При этом отмечалась необходимость повторных визитов пациентов не реже чем раз в шесть месяцев для оценки эффективности, регистрации нежелательных явлений, привыкания или злоупотребления. Было также рекомендовано периодически пробовать уменьшать дозу препарата. Отмена снотворных для снижения риска возникновения рикошетной инсомнии, согласно рекомендациям, должна проводиться путем постепенного уменьшения дозы препарата и частоты его приема.

Более поздние рекомендации Британской ассоциации психофармакологов 2010 г. по лечению инсомнии содержат интересный комментарий, касающийся длительности назначения снотворных препаратов при инсомнии [29]. Анализируя рекомендации Национального института здоровья США 1983 г., эксперты пишут: «Такая точка зрения основана не на данных исследований, продемонстрировавших изменение соотношения „риск – польза“ в нежелательную сторону после двух-трех недель лечения, а, похоже, только на том,

что не было проведено соответствующих плацебоконтролируемых исследований применения снотворных препаратов на срок более чем несколько недель. Несмотря на то что в рекомендациях по применению снотворных препаратов указан срок две – четыре недели, миллионы пациентов по всему миру продолжают принимать препараты на постоянной основе». Далее приводятся данные исследований, согласно которым через два года после успешной отмены снотворных препаратов 40% больных начинают их принимать вновь. Это свидетельствует о хронической ремиттирующей природе инсомнии и возможности использования такого же подхода, как при лечении депрессии [30]. Таким образом, в рекомендациях Британской ассоциации психофармакологов обосновывается возможность проведения длительной терапии снотворными препаратами с уровнем доказательности А. Эти клинические рекомендации также отличает очень низкий уровень (D) основания применения антигистаминных препаратов для лечения инсомнии у лиц старше 55 лет, нуждающихся в фармакотерапии, с мелатонина пролонгированного высвобождения [29].

Итак, не существует никаких научно обоснованных доказательств того, что длительность

Хроническая инсомния рассматривается как длительно текущее заболевание с высоким риском рецидивов, что позволяет международным экспертам рекомендовать прием снотворных препаратов длительными курсами. Это касается модифицированных Z-препаратов, агонистов мелатониновых и антагонистов орексиновых рецепторов

приема снотворных препаратов должна быть ограничена сроком две – четыре недели, как это обычно обозначается в инструкциях по применению. Данные об отсутствии развития феноменов привыкания и зависимости при длительном приеме снотворных также достаточно скудные. Тем не менее хроническая инсомния в настоящее время рассматривается как длительно текущее заболевание с высоким риском рецидивов, что позволяет международным экспертам рекомендовать прием снотворных препаратов длительными курсами. В первую очередь это касается лекарственных средств последних поколений: модифицированных Z-препаратов, агонистов мелатониновых и антагонистов орексиновых рецепторов. *

Литература

1. Behavioral health trends in the United States: results from the 2014 National Survey on Drug Use and Health / Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2015 // www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-FRR1-2014/NSDUH-FRR1-2014.pdf.
2. Breslau N., Roth T., Rosenthal L., Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorder: a longitudinal epidemiological study of young adults // *Biol. Psychiatry*. 1996. Vol. 39. № 6. P. 411–418.
3. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011. Т. 111. № 6. С. 64–67.
4. Rational use of benzodiazepines. WHO Programme on substance abuse World Health Organization, 1996 // apps.who.int/iris/bitstream/10665/65947/1/WHO_PSA_96.11.pdf.
5. Kurko T.A., Saastamoinen L.K., Tahkapaa S. et al. Long-term use of benzodiazepines: definitions, prevalence and usage patterns: a systematic review of register-based studies // *Eur. Psychiatry*. 2015. Vol. 30. № 8. P. 1037–1047.
6. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
7. Vinkers C.H., Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use: a future for subtype-selective GABA(A) receptor modulators? // *Adv. Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 2012. ID 416864.
8. Wojcik S.M., Tantra M., Stepniak B. et al. Genetic markers of a Munc13 protein family member, BA1P3, are gender specifically associated with anxiety and benzodiazepine abuse in mice and humans // *Mol. Med.* 2013. Vol. 19. P. 135–148.



9. *Holbrook A.M., Crowther R., Lotter A. et al.* Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia // *CMAJ*. 2000. Vol. 162. № 2. P. 225–233.
10. *Morin C.M., Colecchi C., Stone J. et al.* Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1999. Vol. 281. № 11. P. 991–999.
11. *Lader M.* Long-term anxiolytic therapy: the issue of drug withdrawal // *J. Clin. Psychiatry*. 1987. Vol. 48. Suppl. P. 12–16.
12. *Ancoli-Israel S., Richardson G.S., Mangano R.M. et al.* Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia // *Sleep Med*. 2005. Vol. 6. № 2. P. 107–113.
13. *Ravishankar A., Carnwath T.* Zolpidem tolerance and dependence – two case reports // *J. Psychopharmacol*. 1998. Vol. 12. № 1. P. 103–104.
14. *Walsh J.K., Krystal A.D., Amato D.A. et al.* Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations // *Sleep*. 2007. Vol. 30. № 8. P. 959–968.
15. *Ancoli-Israel S., Krystal A.D., McCall W.V. et al.* A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia // *Sleep*. 2010. Vol. 33. № 2. P. 225–234.
16. *Roth T., Krystal A., Steinberg F.J. et al.* Novel sublingual low-dose zolpidem tablet reduces latency to sleep onset following spontaneous middle-of-the-night awakening in insomnia in a randomized, double-blind, placebo-controlled, outpatient study // *Sleep*. 2013. Vol. 36. № 2. P. 189–196.
17. *Krystal A.D., Erman M., Zammit G.K. et al.* Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study // *Sleep*. 2008. Vol. 31. № 1. P. 79–90.
18. *Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M.H.* Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 5. ID e63773.
19. *Wilt T.J., MacDonald R., Brasure M. et al.* Pharmacologic treatment of insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med*. 2016. Vol. 3. [Epub. ahead of print].
20. *Richardson G.S., Zammit G., Wang-Weigand S., Zhang J.* Safety and subjective sleep effects of ramelteon administration in adults and older adults with chronic primary insomnia: a 1-year, open-label study // *J. Clin. Psychiatry*. 2009. Vol. 70. № 4. P. 467–476.
21. *Riemann D., Spiegelhalder K.* Orexin receptor antagonists: a new treatment for insomnia? // *Lancet Neurol*. 2014. Vol. 13. № 5. P. 441–443.
22. *Michelson D., Snyder E., Paradis E. et al.* Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol*. 2014. Vol. 13. № 5. P. 461–471.
23. *Sun H., Palcza J., Rosenberg R. et al.* Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Med*. 2015. Vol. 109. № 3. P. 416–426.
24. *Левин Я.И., Стрыгин К.Н.* Применение дономрила в терапии инсомнии // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2009. № 5. С. 14–17.
25. *Smith G.M., Smith P.H.* Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep // *Clin. Pharmacol. Ther*. 1985. Vol. 37. № 5. P. 549–557.
26. *Roussin A., Bouyssi A., Pouché L. et al.* Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 10. ID e76499.
27. NIH State-of-the-Science Conference Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults // *NIH Consens. Sci. Statements*. 2005. Vol. 22. № 2. P. 1–30.
28. *Schutte-Rodin S., Broch L., Buysse D. et al.* Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults // *J. Clin. Sleep Med*. 2008. Vol. 4. № 5. P. 487–504.
29. *Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C. et al.* British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders // *J. Psychopharmacol*. 2010. Vol. 24. № 11. P. 1577–1601.
30. *Morin C.M., Belanger L., Bastien C., Vallieres A.* Long-term outcome after discontinuation of benzodiazepines for insomnia: a survival analysis of relapse // *Behav. Res. Ther*. 2005. Vol. 43. № 1. P. 1–14.

Concerning the Possibility of Long-Term Hypnotic Use

M.G. Poluektov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Mikhail Guryevich Poluektov, polouekt@mail.ru

Current recommendation based on the 2005 NIH Consensus does not solely recommend short-term hypnotic treatment of chronic insomnia. This occurs due to the accumulation of data of the efficacy and safety of long-term use of modern non-benzodiazepine hypnotics like eszopiclone and ramelteon. Moreover, the current concept of chronic insomnia implies the need of long-term or lifelong treatment including non-pharmacologic and pharmacologic approaches to prevent insomnia relapse. This could lead to extension of time frames for prescription of hypnotics in chronic insomnia.

Key words: *insomnia, hypnotics, long-term therapy*