



Парадигма медицины сна в современной медицине

Академик РАЕН, д.м.н., проф. Я.И. ЛЕВИН

*Парадигма (с гр. *paradeigma* – образец, пример) – совокупность теоретических и методологических положений, принятых научным сообществом на известном этапе развития науки и используемых в качестве образца, модели, стандарта для научного исследования, интерпретации, оценки и систематизации научных данных, для осмысления гипотез и решения задач, возникающих в процессе научного познания. Неизбежные в ходе научного познания затруднения то или иное сообщество ученых стремится разрешать в рамках принятой им парадигмы [2], т.е. парадигма – явление временное, изменяющееся под напором новых знаний и представлений.*

В этом аспекте парадигма медицины сна выглядит не столь однозначно, как это кажется на первый взгляд. Логично было бы противопоставить парадигме медицины сна парадигму медицины бодрствования. Однако последняя не обсуждается и как бы не существует. Это связано с тем, что практически вся современная медицина – «медицина бодрствования», а парадигма медицины сна возникла лишь для того, чтобы подчеркнуть роль и значение сна как набора функциональных состояний. Необходимость в подобной парадигме возникнет только тогда, когда естественное обсуждение любого заболевания будет происходить в континууме «сон – бодрствование». Медицина сна базируется на сомнологии – одном из наиболее

динамично развивающихся направлений современной медицины. Появившись в XX в. сомнология продолжает активно развиваться сомнология и в XXI в. Сон – это особое состояние, в котором могут зарождаться или, наоборот, облегчаться многие патологические процессы, поэтому в последние годы значительное развитие получила медицина сна, изучающая особенности патогенеза, клиники и лечения патологических состояний, возникающих во сне. Любое физиологическое событие и заболевание необходимо изучать с точки зрения возможности их появления в периоды и сна, и бодрствования, так как они представляют собой континуум различных функциональных состояний: сверхактивное, активное и ослабленное бодрствование; дре-

мота; поверхностный медленный сон; глубокий медленный сон; быстрый сон. Одно и то же заболевание может по-разному проявляться в этих функциональных состояниях мозга. Если клиническая картина заболевания в бодрствовании отличается от таковой во сне (например, основные клинические проявления паркинсонизма во сне исчезают), надо обсуждать не изменение причины болезни, а условия ее проявления. На многочисленных клинических моделях заболеваний, возникающих и во сне, и во время бодрствования (церебральный инсульт, инфаркт миокарда, бронхиальная астма и др.), было показано, что одно и то же заболевание протекает тяжелее и порой иначе, если возникает во сне. Объективное исследование сна – полисомнография – является методической основой сомнологии и берет начало с работ Н. Berger (1929) по регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), которые позволили выявить закономерные изменения ЭЭГ во сне. Следующим этапом становления сомнологии стало описание в 1953 г. Е. Aserinsky и N. Kleitman фазы быстрого сна. С тех пор минимальный сомнологический набор, абсолютно необходимый для оценки стадий и фаз сна, включает ЭЭГ, электроокулограмму (ЭОГ) и электромиограмму (ЭМГ). Следующий важнейший этап – создание в 1968 г. A. Rechtchaffen,



А. Kales «библии» современной сомнологии [21], позволившей в значительной степени унифицировать и стандартизировать усилия сомнологов всех стран при расшифровке полисомнограммы. В настоящее время разработано значительное количество специальных программ для обработки полиграммы сна. Главная проблема заключается в том, что эти программы, неплохо работающие на здоровых людях, в условиях патологии недостаточно эффективны, и их необходимо визуально контролировать. В значительной степени это определяется теперь уже недостаточной стандартизацией алгоритмов оценки стадий и фаз сна во всем их многообразии. Решению этого вопроса способствует последняя классификация нарушений цикла «сон – бодрствование» 2005 г. [10]. Другим путем преодоления вышеозначенных трудностей стало создание единого формата для полисомнографических записей (EDF – European Data Format).

Сон человека представляет целую гамму особых функциональных состояний мозга – 1, 2, 3 и 4 стадии фазы медленного сна (ФМС, сон без сновидений, ортодоксальный сон) и фазу быстрого сна (ФБС, сон со сновидениями, парадоксальный сон, сон с быстрыми движениями глаз). Каждая из перечисленных стадий и фаз имеет свои специфические ЭЭГ, ЭМГ, ЭОГ и вегетативные характеристики. Стадии характеризуются постепенным замещением альфа-ритма медленными колебаниями, появлением «сонных веретен», К-комплексов и регулярной дельта-активности. ЭМГ-активность субментальных мышц уменьшается от первой к четвертой стадии, представленность кожно-гальванического рефлекса (КГР) имеет наибольшую выраженность в 4-й стадии. ФБС определяется десинхронизацией ЭЭГ, появлением «пилообразных» разрядов; на ЭОГ появляются быстрые движения глазных яблок (БДГ), на ЭМГ мышц диафрагмы рта отмечается резкое снижение тонуса.

1-я стадия ФМС характеризуется замедлением частоты основного ритма (характерного для расслабленного бодрствования данного человека), появлением бета- и тета-волн; снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), мышечного тонуса, артериального давления (АД). 2-я стадия ФМС (стадия «сонных веретен») названа так по основному ЭЭГ-феномену – «сонным веретенам» – колебаниям синусоидальной формы с частотой 11,4–15 гц (некоторые авторы расширяют этот диапазон от 11,5 до 19 гц) и амплитудой около 50 мкв. Кроме того, ЭЭГ регистрирует также К-комплексы – волны высокой амплитуды (в 2–3 раза превосходящие амплитуду фоновой ЭЭГ, в основном представленную тета-волнами), двух- или многофазные, с точки зрения вегетативных и ЭМГ-показателей развиваются тенденции, описанные для 1-й стадии ФМС; в небольших количествах могут встречаться эпизоды апноэ, длительностью менее 10 секунд. 3-я и 4-я стадии называются дельта-сном, так как основным ЭЭГ-феноменом является дельта-активность (в 3-й стадии она составляет 20–50%, а в 4-й стадии более 50%); дыхание в этих стадиях ритмичное, медленное, АД снижено, ЭМГ имеет низкую амплитуду. В последних рекомендациях Американской ассоциации медицины сна (AASM) 2007 г. 3-ю и 4-ю стадии объединили в общую 3-ю стадию.

ФБС характеризуется БДГ, очень низкой амплитудой ЭМГ, «пилообразным» тета-ритмом, сочетающимся с нерегулярной ЭЭГ; при этом отмечают «вегетативную бурю» с дыхательной и сердечной аритмией, колебаниями АД, эпизодами апноэ (длительностью менее 10 секунд), эрекции пениса и клитора. Стадии ФМС и ФБС составляют один цикл сна, и таких циклов у здорового человека бывает от 4 до 6 за ночь. Длительность одного цикла от 60 до 100 минут (в среднем около 90 минут). В первой половине ночи в циклах боль-

ше представлена ФМС, в циклах второй половины ночи – ФБС. Такое распределение ФМС и ФБС характерно только для человека, так как у него есть возможность поддерживать сон в течение достаточно длительного времени, в отличие от животных, постоянно нуждающихся в оценке внешней опасности. У взрослого человека ФБС занимает до 25% от общей длительности сна.

Кроме ЭЭГ, ЭОГ и ЭМГ, необходимых для оценки структуры сна, полисомнография может включать

Сон человека представляет целую гамму особых функциональных состояний мозга – 1, 2, 3 и 4 стадии фазы медленного сна (ФМС, сон без сновидений, ортодоксальный сон) и фазу быстрого сна (ФБС, сон со сновидениями, парадоксальный сон, сон с быстрыми движениями глаз).

значительное число различных показателей, количество которых зависит от целей исследования. Если речь идет об изучении особенностей вегетативного обеспечения сна, то фиксируются АД, ЧСС, ЧД, КГР. При диагностировании нарушений дыхания во сне отмечаются движения грудной клетки и брюшной стенки, oro-назальный поток воздуха, уровень насыщения крови кислородом (сатурация кислорода в крови), выраженность храпа. В случае оценки эректильной дисфункции у мужчин регистрируется степень и выраженность кровенаполнения пениса. Диагностика двигательных расстройств во сне предполагает обязательное исследование движений в конечностях, для чего используются разные виды электродов, накладываемые минимум на одну ногу или на все конечности. Важнейшим методическим приемом является видеомониторинг, которое не только позволяет верифицировать поведенческие, двигательные,

дыхательные расстройства во сне, но также является важным пунктом терапии больных, страдающих искаженным восприятием сна («псевдоинсомнией» по Международной классификации расстройств сна 2005 г.).

Во время фазы быстрого сна клетки мозга чрезвычайно активны, однако информация от «входов» (органов чувств) к ним не поступает, и на «выходы» (мышечную систему) не подается. В этом и заключается парадоксальный характер этого состояния, отраженный в его названии.

Функции сна

Основная функция ФМС – восстановление, в том числе гомеостаза мозговой ткани. Вместе с тем, в последние годы, благодаря работам И. Н. Пигарева [19], стало ясно, что, по мере развития синхронизации в ЭЭГ (в опытах на кошках), первичные нейроны зрительной и слуховой коры, переставая отвечать на модальностно-специфические стимулы, начинают все в большей степени отвечать на интероцептивную импульсацию, приходящую в кору со стороны внутренних органов. В состоянии медленного сна переработка информации мозгом не прекращается, а изменяется: мозг переходит от экстероцептивной к интероцептивной импульсации. Таким образом, в функцию медленного сна входит и оптимизация управления внутренними органами. Функции ФБС – переработка информации и создание программы поведения на будущее. Во время ФБС клетки мозга чрезвычайно активны, однако информация от «входов» (органов чувств) к ним не поступает, и на «выходы» (мышечную систему) не подается. В этом и заключается парадоксальный характер этого состояния, отраженный в его названии. По-видимому, при этом интенсивно перерабатывается та информа-

ция, которая была получена в предшествующем бодрствовании и хранится в памяти. Нами было показано, что у циклов сна есть также особые функции.

1. I цикл сна является голограммой (матрицей) всего сна, которая обладает уникальной способностью к эффективному (в том числе восстановимому) хранению информации.
2. Показатели I цикла могут предсказывать аналогичные показатели всего сна.
3. Голографическая функция I цикла достаточно устойчива к повреждающим воздействиям и «срабатывает» даже в условиях грубой церебральной патологии (инсульт).
4. Показатели II и III циклов имеют большую вариабельность по сравнению с показателями I цикла и хуже прогнозируют структуру целого сна, чем аналогичные показатели I цикла.
5. Структура сна II и III цикла зависит от структуры сна в первом цикле.
6. II и III (а возможно и последующие) циклы вероятно необходимы для подстройки (коррекции) основной матрицы I цикла с целью приспособления структуры сна к соответствующим текущим потребностям человека.

Нейрохимия сна

Наряду с традиционными нейрохимическими факторами, индуцирующими сон, такими как ГАМК, галанин и серотонин (для ФМС) и норадреналин, ацетилхолин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты (для ФБС) в качестве «сонных агентов» в последние годы обсуждаются: мелатонин, дельта-сон-индуцирующий пептид, аденозин, простагландины (PGD₂), интерлейкины (IL₁ увеличивает дельта-сон и снижает ФБС), мурамилпептид, цитокины. Подчеркивая важность PGD₂, фермент, участвующий в его образовании – простагландин-D-синтазу – называют «ключевым ферментом сна». Большое значение имеет открытая в конце XX столетия новая гипоталамиче-

ская система, в которой в качестве медиаторов используются орексин и гипокретин. Нейроны, содержащие *Hypocretin*, локализованы только в дорзальном и латеральном гипоталамусе и проецируются практически во все отделы мозга, в частности к образованиям, участвующим в регуляции цикла «сон – бодрствование». Они обладают модулирующим действием по отношению к НА-ергическим нейронам *locus coeruleus*, активирующими эффектами, участвуют в контроле цикла «сон – бодрствование», пищевого поведения, эндокринных и кардио-васкулярных функций. *Orexin A* повышает локомоторную активность и модулирует нейро-эндокринные функции. Кроме вышеперечисленных субстанций, существует значительное количество претендентов на роль регуляторов сна, и этот список постоянно расширяется.

Вегетативная нервная система и сон

Для медицины сна очень важна динамика вегетативных показателей во сне. В течение многих десятилетий господствовала теория, объясняющая возникновение сна активацией парасимпатического отдела ВНС или изменениями циркуляции мозгового кровотока – его редукции – и, как следствие, возникновение сна. В связи с этими положениями сон называли «царством вагуса». В последние годы эти представления устарели, хотя содержащееся в них рациональное зерно о существенных изменениях активности ВНС во сне актуально до сих пор. Остановимся на динамике некоторых вегетативных показателей во сне. В последние 20 лет изучения состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) во сне показали особенности динамики сердечного ритма и АД как в ФМС, так и в ФБС. Сердечный ритм характеризуется двумя интегративными показателями – средней частотой и вариабельностью. В I-й стадии происходит некоторое снижение ЧСС и вариабельности сер-



дечного ритма (ВСР). Во 2-й стадии ЧСС продолжает снижаться, а его нерегулярность увеличивается. В дельта-сне ЧСС и ВСР снижаются еще больше и достигает своих физиологических минимумов. В ФБС ЧСС и ВСР неустойчивы и несколько отличаются в тонической и фазической составляющих этой фазы. В ФБС возможна сердечная аритмия. Как правило, описанная динамика характерна для I–III циклов сна, тогда как в утренних циклах она может быть менее значимой. Общее периферическое сопротивление также несколько снижается во сне, особенно в дельта-сне и тонической составляющей ФБС, и повышается в фазической составляющей ФБС.

Показатели ВСР, определяемые во время расслабленного бодрствования перед сном, в той или иной степени линейно связаны с характеристиками сна, полученными при анализе последующей полисомнограммы. Так, повышение активности симпатической нервной системы во время расслабленного бодрствования (увеличение показателя АМо – амплитуды моды гистограммы распределения RR-интервалов, ПАПР – показателя активности регуляторных систем) статистически связано с увеличением длительности засыпания, времени бодрствования внутри сна, уменьшением представленности дельта-сна, ухудшением индекса качества сна. Увеличение индекса напряжения регуляторных систем (ИН), отражающего усиление влияния на ритм сердца центральной нервной системы, также приводит к увеличению длительности засыпания и в дальнейшем к субъективным ощущениям «плохого» сна. На основании полученных результатов были разработаны формулы математической модели. Используя формулы и показатели ВСР, полученные при анализе RR-интервалов во время расслабленного бодрствования, можно определить группу лиц, у которых вероятно выявление нару-

шения структуры сна при проведении последующего ночного полисомнографического исследования. Чувствительность метода в прогнозировании неблагоприятного исхода составила 90%, специфичность – 86%. В формулы вошли показатель, отражающий влияние на ритм сердца симпатической нервной системы (АМо), показатель, отражающий влияние парасимпатической нервной системы (SDNN, стандартное отклонение RR-интервалов), вегетативный показатель ритма сердца (ВПР) и индекс напряжения регуляторных систем (ИН), отражающий степень централизации управления сердечным ритмом. Наибольший вклад в прогноз развития у пациента инсомнии вносит показатель, характеризующий активность симпатической нервной системы (АМо).

АД является наиболее устойчивым тоническим показателем состояния ССС, определяемым деятельностью многих гомеостатических факторов, подвижные отклонения которых в ритме с более высокой частотой в различные фазы позволяют поддерживать результирующий показатель на относительно стабильном уровне. АД во сне также имеет отчетливые колебания. Бесспорным признается тот факт, что переход сна из поверхностных стадий в глубокие стадии сопровождается последовательным снижением АД. Дельта-сну сопутствуют наименьшие уровни АД, тогда как 1-й и 2-й стадиям и ФБС соответствуют относительно более высокие уровни АД, которые, однако, остаются ниже уровней АД в период бодрствования. У здоровых нормотонзивных лиц АД падает в среднем на 10–20% при переходе от бодрствования ко сну. Для типичного циркадианного паттерна АД, кроме такого глубокого, связанного со сном снижения, характерны два дневных пика (приблизительно в 9 и 19 ч) и небольшое послеполуденное

снижение АД (примерно в 15 ч). Нондиппер-тип (т. е. не снижающий АД во время сна) суточного ритма АД коррелирует с увеличением массы миокарда левого желудочка у женщин, индекса массы тела, степени поражения органов-мишеней, частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть). Уменьшение степени ночного снижения систолического АД (САД) является независимым предиктором повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости при любом уровне сопутствующих факторов риска. Риск сердечно-сосудистых осложнений особенно высок среди женщин-нондипперов с артериальной гипертензией. Получены доказательства связи между уменьшением степени ночного снижения АД и цереброваскулярными заболеваниями. Частота мозговых и сердечных сосудистых осложнений и степень поражения органов-мишеней выше не только у нондипперов, но и у лиц с чрезмерным снижением АД во время сна – овердипперов. По-видимому, это обусловлено развитием гипоперфузии органов и тканей, которая может приводить к ишемии мозга, сердца и почек с развитием их функциональной недостаточности.

В бодрствовании и во сне регуляция дыхания у здоровых людей осуществляется по-разному, в первом случае срабатывает так называемый произвольный контур, а во втором – непроизвольный контур регуляции дыхания. Во сне происходит снижение активности дыхательных нейронов, снижение тонуса мышечных дилататоров ВДП, снижение хеморецепторной чувствительности и защитных дыхательных рефлексов. Регулярность дыхания изменяется уже при засыпании. В 1-й стадии ФМС возникают периоды небольшого учащения дыхания и даже эпизоды периодического дыхания типа Чейн-Стокса

исследования

с эпизодами апноэ. Нерегулярность дыхания и периоды апноэ наиболее характерны для ФБС. В норме индекс апноэ-гипопноэ (количество эпизодов апноэ-гипопноэ в час сна) не должен превышать 5, а длительность эпизода апноэ-гипопноэ – 10 секунд. Во 2-й стадии дыхание стабилизируется, становится более редким и глубоким. С наступлением ФБС вновь происходит дестабилизация показателей дыхания, особенно в периоды быстрых движений глаз. Сон относится к хронобиологическим процессам. Согласно теории «двух процессов», предло-

симальна в начале сна, а затем уменьшается с каждым следующим циклом. Такие изменения, по мнению авторов теории, свидетельствуют о постепенном снижении «склонности ко сну» по мере реализации состояния сна. В-третьих, даже в условиях достаточного сна или же, наоборот, полного его отсутствия существует околосуточное чередование уровня бодрствования, способности концентрировать внимание и субъективно оцениваемой усталости. Максимальные уровни этих показателей, которые, по представлениям авторов, отражают уровень мозговой активации, отмечались в утреннее время, минимальные – в вечернее. Это свидетельствовало о наличии действия самостоятельного процесса (процесс С), не зависящего от накопления склонности ко сну. А. Borbely предположил, что возможность наступления сна (так называемые «ворота сна») появляется тогда, когда «склонность ко сну» становится достаточно высокой (процесс S на подъеме), а уровень мозговой активации закономерно (обычно вечером) снижается (процесс С на спаде). Если сон в этот период наступает, то начинается постепенное снижение интенсивности действия процесса S. Уровень мозговой активации продолжает изменяться по своим, хронобиологическим законам, и, пройдя точку минимального значения, начинает нарастать. Когда же уровень процесса S достаточно снизится (скорее всего, по прошествии 6–8 часов сна), а уровень мозговой активации достигнет определенных, достаточно высоких значений, появятся предпосылки для естественного окончания сна. В этот момент даже незначительный внешний или внутренний сенсорный стимул сможет разбудить человека. В случае, когда сон в вечернее время не наступает, и субъект минует «ворота сна», например, в случае экспериментальной депривации сна, интенсивность процес-

са S продолжает увеличиваться, однако заснуть становится сложнее из-за того, что уровень мозговой активации в этот период достаточно высок. Если человек ложится спать в следующую ночь как обычно, то возникает феномен «отдачи» дельта-сна, отражающий повышенную интенсивность процесса S.

Важным фактором «медицины сна» становится генетика сна. Исследования, проведенные на специальных *insomnia-like* (*ins-l*) мухах-дрозофилах показали следующее.

1. Мухи *insomnia-like* спят 60 мин в день (меньше, чем нормальные мухи), обнаруживают трудности начала сна, трудности в поддержании сна, и существуют доказательства дневных когнитивных нарушений.
2. Они гиперактивны и гиперчувствительны к экологическим возмущениям.
3. Мухи *insomnia-like* живут меньше.
4. Имеют повышенные уровни дофамина, триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот.
5. У них нарушаются хронобиологические процессы – теряют способность спать в постоянной темноте.

Многое из этого набора вполне сопоставимо с тем, что происходит с большими инсомнией. В пользу возможности генетического наследования хронотипа у людей говорит и факт выявления определенных суточных предпочтений в некоторых семейных линиях. В дальнейшем было показано, что ген *ABCC9* может влиять на продолжительность сна у людей и его обладатели спят на 6% меньше [10]. *ABCC9* кодирует белок *SUR2*, входящий в структуру калиевых каналов. Известна связь белка *SUR2* и риска возникновения у людей диабета и болезней ССС. Было установлено, что гены, имеющие отношение к калиевым каналам, могут регулировать длительность сна у дрозофил – блокада гена *ABCC9* резко снижает длительность сна. Аналогичным обра-

Во сне происходит снижение активности дыхательных нейронов, снижение тонуса мышц-дилататоров ВДП, снижение хеморецепторной чувствительности и защитных дыхательных рефлексов. Регулярность дыхания изменяется уже при засыпании.

женной А. Borbely в 1982 г. [13], околосуточные изменения вероятности наступления сна являются результатом взаимодействия двух процессов: гомеостатического (процесс S, *sleep*) и хронобиологического (процесс С, *circadian*). Предпосылками возникновения этой теории явились результаты экспериментов, проведенных несколькими группами ученых. Во-первых, в многочисленных опытах биохимиков и фармакологов, пытавшихся выделить или создать «вещество сна», было показано, что склонность ко сну почти линейно зависит от времени предшествующего бодрствования. Во-вторых, нарастание потребности во сне сопровождается увеличением представленности дельта-активности на ЭЭГ с наступлением сна. «Интенсивность сна» (*sleep intensity*), определяемая по представленности дельта-активности в спектре ЭЭГ, мак-



зом на человека влияет редкая мутация в гене Dec2 – ее носителям хватает всего 6,25 часа сна.

К сфере интересов «медицины сна» относятся все проблемы, обозначенные в современной классификации нарушений сна (2005 г.):

I. Инсомнии.

II. Расстройства дыхания во сне.

III. Гиперсомнии центрального происхождения, не связанные с расстройством циркадианного ритма сна, расстройством дыхания во сне или нарушенным по другим причинам ночным сном.

IV. Расстройства циркадианного ритма сна.

V. Парасомнии.

VI. Расстройства движения во сне.

VII. Отдельные симптомы, варианты нормы и нерешенные вопросы.

Важную роль в понимании проблем «медицины сна», функций сна и его регуляции играет современная фармакотерапия нарушений сна. До начала XX в. это были бром и опиум. С 1903 г. на первое место выходят барбитураты. С начала 50-х гг. в качестве снотворных стали применяться нейролептики (в основном фенотиазиновые производные) и антигистаминные препараты (доксиламин, 1968). С появлением хлордиазепоксида в 1960 г., диазепам в 1963 г. и оксазепам в 1965 г. началась эра бензодиазепиновых снотворных. Это стало значительным шагом в лечении инсомний, однако и прибавило проблем, таких как привыкание, зависимость, необходимость постоянного увеличения суточной дозы, синдром отмены, ухудшение синдрома апноэ во сне, снижение памяти, внимания, времени реакции, потенции, дневная сонливость. В связи с этим были разработаны новые снотворные препараты. Группа, называемая «три Z» – зопиклон (zopiclon, 1987), золпидем (zolpidem, 1988), залеплон (zaleplon, 1995) – препараты-агонисты различных подтипов рецепторов ГАМК-ергического рецепторного постсинаптического

комплекса. Их появление стало результатом существенного расширения знаний об этом комплексе, в частности ГАМК-А рецепторе. Большое значение в лечении инсомнии отводится мелатонину (начало 1990-х гг.) и агонистам мелатониновых рецепторов (рамельтеон (2005), в России не зарегистрирован).

Интересно проанализировать воздействие гипнотиков с точки зрения механизмов организации цикла «сон – бодрствование». К таковым относятся: механизмы поддержания бодрствования; механизмы медленного сна; механизмы быстрого сна; механизмы циркадных и диурнальных (околосуточных и внутрисуточных) ритмов. К сожалению, серьезно обсуждать изолированное влияние на ФМС или ФБС у современных гипнотиков не приходится. Поэтому гипнотики можно разделить на *pro S (pro sleep)* – для сна и *anti W (anti wake)* – против бодрствования. В настоящее время большинство снотворных препаратов являются *pro sleep*:

- агонисты ГАМК-рецепторов и их бензодиазепиновой составляющей (*pro S*);
- антагонисты H1-гистаминовых рецепторов (*anti W*);
- агонисты мелатонина и его рецепторов (*pro S*).

Новые же группы гипнотиков, проходящие разные фазы исследований, в основном относятся к *anti W*. Это:

- антагонисты 5-HT₂ А-серотониновых рецепторов (*anti W, pro S*);
- антагонисты орексина (*anti W*);
- антагонисты H₃-гистаминовых рецепторов (*anti W*);
- антагонисты нейрокинин-1-рецепторов (*anti W*).

С позиций фармакотерапии интересно проанализировать существующий опыт использования в качестве гипнотика типичного *anti W* препарата – доксиламина (Донормила). Известный с 1948 г. доксиламина сукцинат является антагонистом H1-гистаминовых рецепторов, время достижения максимальной концентрации в плазме – 2 часа, период полу-

Сон относится к хронобиологическим процессам. Согласно теории «двух процессов», предложенной А. Borbely в 1982 г., околосуточные изменения вероятности наступления сна являются результатом взаимодействия двух процессов: гомеостатического (процесс S, sleep) и хронобиологического (процесс C, circadian).

выведения – 10 часов. Примерно 60% доксиламина выводится с мочой в неизменном виде, а его метаболиты неактивны. Седативные свойства препарата были также изучены: снотворный эффект доксиламина сукцината в дозе 25 и 50 мг более выражен, чем у секобарбитала в дозе 100 мг, и практически эквивалентен секобарбиталу в дозе 200 мг [1]. Другие работы продемонстрировали, что доксиламина сукцинат составляет достойную альтернативу бензодиазепинам, и вызвали интерес к применению этого препарата в качестве снотворного средства, учитывая его низкую токсичность [3]. Было проведено специальное рандомизированное двойное слепое перекрестное плацебоконтролируемое исследование влияния доксиламина на структуру сна и состояние когнитивных функций, памяти и скорости реакций при однократном приеме 15 мг доксиламина сукцината или плацебо у здоровых добровольцев. Показатели общей продолжительности сна, числа пробуждений во время сна, количество циклов сна в группе доксиламина и плацебо не отличались. После приема доксиламина значительно снижалась общая продолжительность пробуждений во время сна. Прием доксиламина приводит к значительному укорочению первой стадии и удлинению второй стадии. При этом доксиламин не влияет



В наших исследованиях под влиянием Донормила улучшились такие субъективные характеристики сна, как длительность засыпания, продолжительность сна, качество сна, количество ночных пробуждений и качество утреннего пробуждения, что в конечном счете привело к увеличению суммарной балльной оценки на 37%, причем этот показатель почти достиг уровня здоровых людей.

на продолжительность третьей и четвертой стадий и ФБС. После приема доксиламина по оценкам испытуемых характеристики сна в целом были сравнимы с таковыми для сна в обычных условиях. Более подробный анализ показал, что после приема доксиламина в сравнении с плацебо значительно улучшалось качество и увеличивалась глубина сна, тогда как ясность сознания и состояние при пробуждении не отличались. При приеме доксиламина ни у одного из 18 испытуемых не отмечено каких-либо изменений кратковременной памяти и скорости реакций. Результаты самооценки испытуемыми уровня энергичности, ясности сознания, возможных признаков тревожности или сонливости по визуальной аналоговой шкале не отличались в группе доксиламина и группе плацебо. Тест на повторное засыпание не выявил значительных различий между группами доксиламина и плацебо в течение 18 часов после приема препаратов.

В другом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с 3 параллельными группами пациентов сравнивалась эффективность и переносимость доксиламина сукцината (15 мг) с золпидемом тартратом (10 мг) и плацебо при лечении инсомнии (с изучением синдрома отмены). Исследование, в котором приняли участие 338 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет, с одной стороны, подтвердило преимущество доксиламина над плацебо в отношении снотворного действия и, с другой стороны, – показало аналогичную эффективность доксиламина и золпидема. Кроме того, были выявлены хорошая переносимость доксиламина и золпидема и отсутствие синдрома отмены при прекращении приема доксиламина. Сонливость, ощущение головокружения, астения, головная боль, тошнота, рвота – наиболее частые нежелательные эффекты при приеме золпидема. Сонливость, сухость во рту и головные боли оказались самыми частыми нежелательными эффектами при приеме доксиламина. Во всех исследованиях с применением этих двух активных препаратов переносимость была расценена как хорошая, равно как и в данном исследовании, примерно у 85% пациентов. Синдром отмены не выявлен ни у доксиламина, ни у золпидема при наблюдении в течение 3–7 дней. В наших исследованиях под влиянием Донормила улучшились такие субъективные характеристики сна, как длительность засыпания, продолжительность сна, качество сна, количество ночных пробуждений и ка-

чество утреннего пробуждения, что в конечном счете привело к увеличению суммарной балльной оценки на 37%, причем этот показатель почти достиг уровня здоровых людей. Балл по анкете для скрининга синдрома апноэ во сне не увеличился. Объективные полисомнографические исследования подтвердили «субъективную» эффективность Донормила, о чем свидетельствуют снижение длительности засыпания; увеличение длительности сна; увеличение времени ФБС; улучшение индекса качества сна. Изучение сна оказалось высокоперспективным направлением для понимания деятельности нервной системы (прежде всего головного мозга) и закономерностей функционирования всех систем организма. Фрейд называл сновидения королевской дорогой в бессознательное. А. М. Вейн, перефразируя Фрейда, писал, что изучение сна – золотая дорога для исследования деятельности мозга. Понимание механизмов, поддерживающих различные фазы и стадии сна, переходы между ними, между бодрствованием и сном (и наоборот), многое раскрывает в деятельности систем мозга. Особенно важны эти исследования на «человеческом» уровне, так как они уточняют и углубляют факты, полученные в экспериментах на животных. Однако в современной сомнологии до сих пор остается огромное количество белых пятен, которые еще нужно осознать и исследовать. Таким образом, можно сказать, что парадигму «медицины сна» ждет долгое и поступательное развитие. ✨

*Литература →
С. 107*

ДОНОРМИЛ

При расстройствах сна

- ☾ Сохраняет физиологическую структуру сна¹
- ☾ Не отмечено признаков синдрома отмены или влияния на функцию дыхания^{2,3}
- ☾ Рекомендован при острой и хронической инсомнии, в том числе как препарат первой линии терапии^{3,4}



РЕКЛАМА

Рег. уд. ПН№008683/01 от 07.10.2005

Литература:

1. Hausser-Hauw et al. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of Doxylamine in healthy volunteers Sep Hop Paris 1995; 71: no 23-24, 742-750.
2. V. SCHADECK, M. CHELLY et al. Comparative efficacy of doxylamine and zolpidem for the treatment of common insomnia. Sep Hop Paris 1996; 72: no 13-14, 428-439.
3. Левин Я.И., Стрыгин К.Н.. Применение Донормила в терапии инсомнии// Лечение нервных болезней. Т.6. 2(16). 2005; 2; с.23-26
4. Левин Я.И., Вейн А.М.. Современная сомнология и некоторые аспекты применения снотворных препаратов//Кремлёвская медицина. Клинический вестник. Доп. номер, 1998 №5; с.56-59

Данная информация предназначена для врачей.

RU.DOX.09.10.01

 **UPSA**
Bristol-Myers Squibb*

*распространение в России ЗАО «Авентис Фарма»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-14-00, Факс: (495) 721-14-11.



Я.И. ЛЕВИН

Парадигма медицины сна в современной медицине

1. *Вейн А.М.* Медицина сна // Журн. невролог. и психиатр. 1998. № 4. С. 4–6.
2. *Ивин А., Никифорович А.* Словарь по логике. М., 1998.
3. *Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы / под ред. Я.И. Левина.* М.: Медпрактика, 2005.
4. *Левин Я.И.* Клиническая сомнология: проблемы и решения // Неврол. журн. 2004. № 9 (4). С. 4–13.
5. *Левин Я.И.* Нарушения сна // Национальное руководство по неврологии / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. М.: Гэотар-Медиа, 2009. С. 548–565.
6. *Левин Я.И.* Фармакотерапия инсомнии и отмена длительно применяемых снотворных препаратов. Методические рекомендации. М., 2009.
7. *Левин Я.И.* Вегетативные расстройства во сне // Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / под ред. В.Л. Голубева. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. С. 608–633.
8. *Суренкова Т.А., Левин Я.И.* Исследование возможности использования показателей вариабельности сердечного ритма для прогноза развития инсомнии // Сборник материалов VII Всероссийской конференции «Актуальные проблемы сомнологии», Москва, 22–23 ноября 2010 г. С. 62.
9. *Akerstedt T., Nilsson P.M.* Sleep as restitution: an introduction // *Int. Med.* 2003. Vol. 254 (1). P. 6–12.
10. *American Academy of Sleep Medicine.* International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
11. *Bonnet M.H., Arand D.L.* Consequences of Insomnia // *Sleep Med. Clin.* 2006. Vol. 1 (3). P. 351–358.
12. *Borbély A.A.* A two process model of sleep regulation // *Human Neurobiology.* 1982. Vol. 1. P. 195–204.
13. *Datta S., MacLean R.R.* Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep-wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007. Vol. 31 (5). P. 775–824.
14. *Espana R.A., Scammell T.E.* Sleep neurobiology for the clinician // *Sleep.* Jun. 2004. Vol. 27 (4). P. 811–820.
15. *Hamet P., Tremblay J.* Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders // *Metabolism.* 2006. Vol. 55. 10 Suppl. 10, 2. P. 7–12.
16. *Insomnia // American Academy of Sleep Medicine.* The International Classification of Sleep Disorders. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2005. P. 1–31.
17. *Kuo T.B., Shaw F.Z., Lai C.J., Yang C.C.* Asymmetry in sympathetic and vagal activities during sleep-wake transitions // *Sleep.* 2008. Vol. 31 (3). P. 311–320.
18. *Levine I., Posohov S., Kovrov G.* Holographic model of operating of 1st sleep cycle // *Sleep Research Online.* 1999. Vol. 2. Suppl. 1. P. 259.
19. *Pigarev I.N.* Neurons of visual cortex respond to visceral stimulation during slow wave sleep // *Neuroscience.* 1994. Vol. 62 (4). P. 1237–43.
20. *Principles and practice of sleep medicine / M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement, eds.* – 4-th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2005.
21. *Rechtschaffen A., Kales A.* A manual of standardized terminology, techniques and scoring for sleep stages of human subjects. Bethesda, Washington D.C. U.S. Government Printing office, 1968.
22. *Saper C.B., Scammell T.E., Lu J.* Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms // *Nature.* 2005. Vol. 437 (7063). P. 1257–63.
23. *Seugnet L., Suzuki Y., Thimgan M. et al.* Identifying Sleep Regulatory Genes Using a Drosophila Model of Insomnia // *The Journal of Neuroscience.* 2009. Vol. 29 (22). P. 7148–57.
24. *Zisapel N.* Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications // *Cell. Mol. Life Sci.* 2007. Vol. 64 (10). P. 1174–86.

Г.В. КОВРОВ

Сон в экстремальных условиях

1. *Вейн А.М.* Проблемы сомнологии и медицины сна. Тезисы конференции «Актуальные проблемы сомнологии». 1998. С. 4–9
2. *Вейн А.М., Ковров Г.В., Левин Я.И., Стрыгин К.Н.* Сон и стресс // Руководство по реабилитологии лиц, подвергшихся стрессорным нагрузкам / под ред. академика РАМН В.И. Покровского. М.: Медицина, 2004. С. 217–248.
3. *Mallis M.M., DeRoshia C.W.* Circadian rhythms, sleep, and performance in space // *Aviat. Space Environ Med.* 2005. Vol. 76. Suppl. 6. P. 94–107.
4. *Polyakov V.V., Zullej J.* The alteration of human sleep and circadian rhythms during spaceflight. *Gundel ADLR // Sleep Res.* 1997. Vol. 6 (1). P. 1–8.
5. *Elliott A.R., Shea S.A., Dijk D.J. et al.* Microgravity reduces sleep-disordered breathing in humans // *Respir. Crit Care Med.* 2001. Vol. 164 (3). P. 478–485.
6. *Bonnet M.* Sleep deprivation // *Principles and practice of sleep medicine*, 3rd ed. / Kryger M., Roth T., Dement W.C. ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. P. 53–71.
7. *Putcha L.L., Berens K.L., Marshburn T.H. et al.* Pharmaceutical use by U.S. astronauts on space shuttle missions // *Aviat. Space Environ Med.* 1999. Vol. 70. P. 705–708.
8. *Gundel A., Polyakov V.V., Zullej J.* The alteration of human sleep and circadian rhythms during space flight // *Sleep Res.* 1997. Vol. 6. P. 1–8.
9. *Monk T.H., Buysse D.J., Billy B.D. et al.* Sleep and circadian rhythms in four orbiting astronauts // *Biol. Rhythms.* 1998. Vol. 13. P. 188–201.
10. *Santy P.A., Kapanka H., Davis J.R., Stewart D.F.* Analysis of sleep on shuttle missions // *Aviat. Space Environ Med.* 1988. Vol. 59. P. 1094–97.
11. *Garshnek V.* Soviet space flight: the human element // *Aviat. Space Environ Med.* 1989. Vol. 60 P. 695.
12. *Ковров Г.В., Вейн А.М.* Стресс и сон у человека. М.: Нейромедиа, 2004.
13. *Miller N.L., Shattuck L.G., Matsangas P.* Sleep and fatigue issues in continuous operations: a survey of U.S. Army officers // *Behav. Sleep. Med.* 2011. Vol. 9 (1). P. 53–65.
14. *Ротенберг В.С., Кутаев-Смык Л.А.* Сон и стресс // *Вопросы психологии.* 2009. № 5. С. 347–354.
15. *Кутаев-Смык Л.А.* Стресс и войны. Фронтальные наблюдения врача-психолога. М.: РИК, 2001.
16. *Germain A., Buysse D.J., Nofzinger E.* Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: integrative review and neurobiological hypotheses // *Sleep Med. Rev.* 2008. Vol. 12 (3). P. 185–195.
17. *Moore-Ede M.C., Sulzman F.M., Fuller C.A.* The Clocks That Time Us. Cambridge: Harvard University Press, 1982.
18. *Refinetti R.* Circadian Physiology. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 2006.
19. *Wever R.* The Circadian System of Man: Results of Experiments Under Temporal Isolation. N.Y.: Springer-Verlag, 1979.
20. *Krieger D.T., ed.* Endocrine Rhythms. N.Y.: Raven, 1979.
21. *Czeisler C.A., Weitzman E., Moore-Ede M.C., Zimmerman J.C., Knauer R.S.* Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase // *Science.* 1980. Vol. 210. P. 1264–67.
22. *Conroy R.T.W.L., Mills J.N.* Human Circadian Rhythms. London, 1970.
23. *Collis S.J., Boulton S.J.* Emerging links between the biological clock and the DNA damage response // *Chromosoma.* 2007. Vol. 116. P. 331–339.
24. *Zamborszky J., Hong C.L., Csikasz Nagy A.* Computational analysis of mammalian cell division gated by a circadian clock: quantized cell cycles and cell size control // *Biol. Rhythms.* 2007. Vol. 22. P. 542–553.