

Приложение 11. Лекарственно-индуцированная инсомния

Список сокращений.

ЛС - лекарственное (-ые) средств (-а)

По современному определению инсомния - это клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для сна и проявляющихся нарушениями дневной деятельности различного вида [1]. Имеется наблюдение что, клинические особенности лекарственно-индуцированной инсомнии аналогичны тем, что связаны с другими причинами [2].

Описаны различные механизмы развития инсомнии при применении ЛС, что объясняется их влиянием на различные рецепторы и нейротрансмиттерные системы. Но при этом до конца не ясно один или несколько нейромедиаторов отвечают за регуляцию состояния сна или бодрствования. Имеются данные, что в регуляции бодрствования принимают участие норадреналин, дофамин, ацетилхолин, и серотонин [3]. На сегодняшний день по данным литературы можно выделить большое количество различных групп препаратов, индуцирующих инсомнию, среди которых антидепрессанты, антипсихотики, антиконвульсанты, противопаркинсонические средства, препараты, применяющиеся для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы и многие другие (таблица 1) [4].

Факторы риска лекарственно-индуцированной инсомнии.

По данным литературы можно выделить следующие потенциальные факторы риска лекарственно-индуцированной инсомнии: пожилой возраст, женский пол, прием ≥ 2 ЛС с влиянием на центральную нервную систему, а также межлекарственное взаимодействие [4,5]. Пожилой возраст увеличивает риск лекарственно-индуцированной инсомнии в связи с частой ассоциацией с полиморбидностью и наличием большей вероятности назначения препаратов, нарушающих сон. Также известно, что у пожилых людей уровень выработки мелатонина ниже, чем у более молодых, и они более чувствительны к фармакологическому действию таких ЛС, как антидепрессанты, антипсихотики, антигистаминные средства [9]. Женский пол является фактором риска инсомнии, поэтому

также рассматривается и как фактор, потенциально ассоциированный с лекарственно-индуцированной инсомнией [5]. Факторы, связанные с конкретными ЛС, включают химическую структуру препарата, его фармакологические механизмы действия, а также дозу ЛС [8]. Показано, что в некоторых случаях инсомния может возникать только при использовании определенной дозировки ЛС, например, это характерно для определенных препаратов из группы β -блокаторов [5,9].

Профилактика лекарственно-индуцированной инсомнии.

Мероприятия, направленные на профилактику лекарственно-индуцированной инсомнии, можно разделить на два ключевых подхода. Первый заключается в соблюдении правил рациональной фармакотерапии, которые необходимо соблюдать не только клиническому фармакологу, но и каждому врачу, в особенности тому, кто работает с гериатрической популяцией. Следует избегать резкой отмены лекарственного средства (ЛС), необоснованного назначения ЛС, а также превышения допустимой дозировки [4]. Медикаментозное лечение у пожилого человека необходимо начинать с наименьшей дозировки ЛС с ее постепенным повышением до минимальной дозировки, оказывающей клинический эффект. Также нужно по возможности не назначать препараты, индуцирующие инсомнию (таблица 1), при отсутствии такой возможности необходимо постараться назначить данный препарат в более раннее время или в меньшей дозе, чтобы уменьшить вероятность развития инсомнии [5]. Важно уделить достаточное время и внимание для разъяснения пожилому человеку врачебных предписаний и убедиться, что он все правильно понял. При расстройствах памяти у пациента обязательно привлечь к помощи его родственников/лиц, осуществляющих уход за пациентом.

Второй подход предполагает соблюдение немедикаментозных методов, которые эффективны для профилактики инсомнии. К ним в первую очередь относится соблюдение рекомендаций по гигиене сна - данный подход эффективен у 70%-80% пациентов [5].

Таким образом, пожилым пациентам часто назначаются препараты без учета коморбидных заболеваний и возможных взаимодействий с ЛС, которые пациент уже принимает в связи с имеющимися у него заболеваниями, что может приводить к возникновению лекарственно-индуцированных расстройств сна и, в частности, к инсомнии. Пациенты, которым назначаются новые препараты и в связи с этим возникают трудности засыпания, ночные пробуждения или нарушение дневной активности необходимо посоветовать обратиться к специализированный центр медицины сна к врачу-

сомнологу. При назначении ЛС из списка потенциально индуцирующих инсомнию (таблица 1) и при наличии риска взаимодействия ЛС необходимо направить пациента на консультацию клинического фармаколога. Также необходимо проинформировать пациента о том, чтобы он не превышал предписанной дозировки и сроков лечения [5] и не занимался самолечением и любой принимаемый препарат согласовывал с лечащим врачом.

Список литературы:

1. American Academy of Sleep Medicine, ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, AASM, Westchester, Ill, USA, 2nd edition, 2005.
2. Jain KK. Drug-induced sleep disorders. http://www.medlink.com/article/drug-induced_sleep_disorders (ссылка активна на 01.10.19)
3. Tisdale JE, Miller DA eds. Drug-induced diseases. Third edition. American Society of Health-System Pharmacists; Bethesda, Md; 2018.
4. Остроумова О.Д, Исаев Р.И., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):142–52.[Ostroumova O.D., Isaev R.I., Pereverzev A.P. Drug-induced insomnia in old and very old patients. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019;119(8):142-52. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2019119081142
5. Forsyth LL. Sleep disorders. In Tisdale JE, Miller DA eds. Drug-induced diseases. Second edition. American Society of Health-System Pharmacists; Bethesda, Md; 2010;293-300
6. Doghramji K, Jangro WC. Adverse Effects of Psychotropic Medications on Sleep. Sleep Med Clin 2016 Dec 27;11(4):503-514. Epub 2016 Oct 27. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.08.001>
7. Foral, P, Knezevich J, Dewan N, Malesker M. Medication-induced sleep disturbances. The Consultant pharmacist : the journal of the American Society of Consultant Pharmacists. 2011. <http://www.biomedsearch.com/nih/Medication-induced-sleep-disturbances/21628140.html>. (Ссылка активна на 02.06.2019) <https://doi.org/10.4140/tcp.n.2011.414>

8. Gastel AV. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Med Clin* 2018 Jun 28;13(2):147-159. Epub 2018 Mar 28. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.02.001>
9. Malangu N. Drugs Inducing Insomnia as an Adverse Effect, Can't Sleep? Issues of Being an Insomniac. Intech. 2012. <https://www.intechopen.com/books/can-t-sleep-issues-of-being-an-insomniac/drugs-inducing-insomnia-as-an-adverse-effect> (ссылка активна на 02.06.19) <https://doi.org/10.5772/30921>

Таблица 1. Лекарственные средства, индуцирующие инсомнию [2-9]

Фармакологические группы и препараты	Механизм влияния на цикл сон-бодрствование (посредством нейротрансмиттерных систем)	Влияние на структуру сна	Распространенность
Антидепрессанты			
Ингибиторы Моноаминоксидазы (МАО)	Снижение уровня норадреналина, серотонина и дофамина посредством ингибиции МАО	Снижение общего времени REM-сна, увеличение времени бодрствования, снижение TST, увеличение SOL, нарушение непрерывности сна, увеличение WASO, снижение времени REM-сна, снижение эффективности сна	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)	Торможение обратного захвата серотонина	Увеличение времени бодрствования, снижение TST, увеличение SOL и представленности REM-сна	17% (средняя распространенность при использовании СИОЗС)
Эсциталопрам	Торможение обратного захвата серотонина	Увеличение SOL, редукция REM-сна	4,9%-36%
Флувоксамин	Торможение обратного захвата серотонина	Снижение SWA, качества и продолжительности сна, нарушение непрерывности сна и общего времени REM-сна	10%-31,3% (максимальные цифры зафиксировано при лечении компульсивно-обсессивного расстройства)

Флуоксетин, (более высокая вероятность при приеме более 40 мг)	Торможение обратного захвата серотонина	Снижение продолжительности (продолжительность сна коррелирует с уровнем флуоксетина в плазме крови) и эффективности сна, увеличение количества ночных пробуждений, редукция REM-сна, увеличение окулomotorной активности в REM-фазу сна	5-20% (флуоксетин)
Пароксетин	Торможение обратного захвата серотонина		8-14%
Сертралин	Торможение обратного захвата серотонина		7%-28% (максимально при лечении компульсивно-обсессивного расстройства)
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН)	Ингибция обратного захвата серотонина и норадреналина	Увеличение SOL, редукция REM-сна	13% (средняя распространенность при использовании СИОЗСиН)
Венлафаксин	Ингибция обратного захвата серотонина и норадреналина	Увеличение WASO, значительное увеличение латентного периода REM-фазы и снижение общего времени REM-сна, нарушение непрерывности сна	8-24%
Дулоксетин	Ингибция обратного захвата серотонина и норадреналина	Увеличение SOL, редукция REM-сна	10% (описано в дозировке 60 мг)

Трициклические антидепрессанты (активирующие) Нортриптилин, дезипрамин	Ингибция обратного захвата серотонина и норадреналина, антагонизм H1	Увеличение SOL, снижение эффективности сна, и увеличение WASO, снижение процента времени REM-сна, снижение латентности	
Бупропион	Ингибция обратного захвата дофамина и норадреналина	Снижение латентного периода REM-сна и увеличение TST (описан как один из немногих препаратов, который влияет на эти параметры сна)	11%-20%
Антипсихотики (нейролептики)			
Галоперидол, Тиотиксен Флупентиксол	Антагонизм D2 рецепторов, антагонизм H1 рецепторов, антихолинергическая активность	Редукция латентности 2 стадии сна, увеличение TST, при этом увеличение эффективности сна и значительное увеличение латентного периода REM-сна, SWS без изменений, уменьшение общего времени REM-сна	Галоперидол 25%
Тиоридазин	Антагонизм D2 рецепторов, антагонизм H1 рецепторов, агонизм серотониновых рецепторов		Около 25%
Атипичные нейролептики			
Рisperидон	Антагонизм D2 рецепторов, антагонизм H1 рецепторов, агонизм серотониновых рецепторов	Снижает WASO	22,6% (таблетки длительного действия) 17%
Палиперидон	Антагонизм D2 рецепторов, антагонизм H1 рецепторов, агонизм серотониновых рецепторов	Значительное снижение SOL, WASO, продолжительности 1 стадии сна	17,9%
Арипипразол	Антагонизм D2 рецепторов, антагонизм		42% (в дозировке 15

	H1 рецепторов, агонизм серотониновых рецепторов		мг) 18-25% (различные данные)
Оланзапин	Антагонизм D2 рецепторов, антагонизм H1 рецепторов, агонизм серотониновых рецепторов	Значительное снижение представленности 1 и 2 стадии фазы медленного сна и TST, редукция SWS.	18%
Азенапин	Антагонизм D2 рецепторов, антагонизм H1 рецепторов, агонизм серотониновых рецепторов		6-10%
Кветиапин Зипразидон	Антагонизм D2 рецепторов, антагонизм H1 рецепторов, агонизм серотониновых рецепторов		9% (для обоих ЛС)
Противоэпилептические средства (антиконвульсанты)			
Ламотриджин	Снижение нейронального возбуждения по различным механизмам		6,9% (у пациентов с рефрактерной эпилепсией) 40% (при посттравматической эпилепсии)
Фенитоин	Снижение нейронального возбуждения по различным механизмам	Снижение SOL и общего времени REM-сна	
Топирамат	Снижение нейронального возбуждения по различным механизмам		9% (при средней дозировке 300 мг/сутки)

Леветирацетам	Снижение нейронального возбуждения по различным механизмам		7,5%
Противопаркинсонические средства (высокие дозы – инсомния, низкие дозы – дневная сонливость), что возможно связано с различными типами и различной чувствительностью рецепторов.			
Леводопа-карбидопа	Агонизм дофаминовых рецепторов	Увеличение времени бодрствования и снижение TST	75%
Селегилин			10%-32%
Амантадин	Снижение нейронального возбуждения по различным механизмам		14%
Препараты, воздействующие на сердечно-сосудистую систему			
β-адреноблокаторы	Антагонизм β-адренорецепторов и серотониновых рецепторов	Снижение продолжительности и непрерывности сна, повышение времени бодрствования, а также возможно снижение общей представленности REM-сна	
Лабеталол Метопролол Пропранолол	Антагонизм β-адренорецепторов и серотониновых рецепторов, ингибция продукции мелатонина, путем блока симпатической передачи к шишковидной железе	Снижение продолжительности и непрерывности сна, повышение времени бодрствования, а также возможно снижение общей представленности REM-сна	Самый высокий риск развития инсомнии среди β-адреноблокаторов
Соталол Тимолол Пиндолол	Антагонизм β-адренорецепторов и серотониновых рецепторов, ингибция продукции мелатонина, путем блока симпатической передачи к шишковидной железе	Снижение продолжительности и непрерывности сна, повышение времени бодрствования, а также возможно снижение общей представленности REM-сна	Умеренный риск возникновения инсомнии среди β-адреноблокаторов
Блокаторы β и α1 рецепторов Празозин (малые дозы)	Антагонизм β, α1 и серотониновых рецепторов, супрессия выработки мелатонина		Описан случай инсомнии с ночными кошмарами у пожилого человека

			без исходной психической патологии
Агонисты $\alpha 2$ рецепторов	Агонизм $\alpha 2$ рецепторов		30-75% (процент нарушений сна для всей группы)
Клонидин	Агонизм $\alpha 2$ рецепторов	Снижение общего времени REM-сна, а также возможно снижение латентного периода REM-фазы	Описаны случаи инсомнии
Метилдопа	Агонизм $\alpha 2$ рецепторов	Снижение SWS и общего времени REM-сна	Описаны случаи инсомнии.
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) Спирраприл (высокие дозы)	Косвенное воздействие через сухой кашель		Возможно развитие или усиление инсомнии
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов Лозартан			Инсомния наблюдалась чаще чем при приеме ингибиторов АПФ
Петлевые диуретики	Ноктурия	Частые ночные пробуждения	
Кортикостероиды			
Преднизолон	Множественные эффекты на гипоталамо – гипофизарно - надпочечниковую систему; Снижение высвобождения кортикотропин-рилизинг гормона, который активирует голубое пятно и посредством нее	Снижение продолжительности REM-сна и SWS	50% (среди 68 пациентов, при лечении аутоиммунных заболеваний,

	норадреналиновую систему, которая увеличивает уровень бодрствования		продолжительность инсомнии от 1 до 88 дней, в среднем 6 дней). В другом исследовании 53% против 20% в группе плацебо
Преднизон	Множественные эффекты на гипоталамо – гипофизарно - надпочечниковую систему; Снижение высвобождения кортикотропин-рилизинг гормона, который активирует голубое пятно и посредством нее норадреналиновую систему, которая увеличивает уровень бодрствования	Снижение продолжительности REM-сна и SWS	27% (103 пациента при лечении более 20 мг/сутки в течение 8 дней)
Дексаметазон	Множественные эффекты на гипоталамо – гипофизарно - надпочечниковую систему; Снижение высвобождения кортикотропин-рилизинг гормона, который активирует голубое пятно и посредством нее норадреналиновую систему, которая увеличивает уровень бодрствования	Увеличение бдительности, снижение продолжительности REM-сна и SWS	Вызывает как инсомнию, так и дневную сонливость
Антиретровирусные препараты			
Эфавиренз		Снижение представленности REM-сна	До 50%
Эмтрицитабин			От 5% до 16%
Антиастматические средства			

Албутерол/сальбутерол			Среди 84 пациентов, лечившихся этими препаратами часто отмечалась инсомния (точные цифры не известны)
Теofilлин	Антагонизм аденозиновых рецепторов	Увеличение количества ночных пробуждений и уменьшение TST, снижение SWS и непрерывности сна, а также общей продолжительности REM-сна	1,75% (среди 110 пациентов с ХОБЛ)
Противотуберкулезные лекарственные средства			33%
Антигистаминные средства (чаще вызывают дневную сонливость)			
Лоратадин		Влияют на бодрствование	30% против 20% в группе плацебо (при применении вместе с псевдоэфедрином)
Аминохинолины			
Атовакуон в комбинации с прогуанилом			5,2% (при лечении малярии)
Спарфлоксацин			4,3% (в дозе 400 мг перорально с последующим переходом на 200 мг/сутки в течение 10 дней)

Ингибиторы Cox-2			
Целекоксиб, рофекоксиб	Возможные механизмы нарушения сна связаны с прямыми и непрямыми последствиями ингибции простагландинов, в том числе простагландина D2, снижением секреции мелатонина, и изменением температуры тела		14,7%
Стимуляторы ЦНС			
Препараты кофеина	Перевозбуждение и продление периода бодрствования	Снижение SWS, продолжительности и непрерывности сна, а также общей продолжительности REM-сна	Часто вызывают инсомнию
Метилфенидат			22% против 8% в группе плацебо
Препараты бензимидазолового ряда			
Албендазол			1,19% (у 2 из 168 пациентов при лечении в течение 7 дней при тяжелой инвазии)
ЛС, вызывающие инсомнию, но имеется очень мало литературных данных			
Фторхинолоны			
Гатифлоксацин, гемифлоксацин,			Описаны случаи

моксифлоксацин			инсомнии
Антимускариновые препараты			
Оксибутинин, толтеродин, фезотеродин, пропиверин, солифенацин, дарифенацин, тропиум			Описано среди пациентов с гиперактивным мочевым пузырем
Препараты, снижающие вес			
Сибутрамин, тезофензин, <u>бупропион</u>	Влияние на моноаминовую систему		Отмечалась как одна из частых жалоб при приеме данных препаратов
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы			
Донепезил Галантамин			У некоторых пациентов
Липопептидные антибиотики			
Даптомицин			Головные боли и инсомния
Агонисты опиоидных рецепторов			
Налмефен			Может провоцировать инсомнию при

			приеме 20 мкг (лечение алкогольной зависимости)
Средства от курения			
Никотиновый пластырь	Увеличение выработки катехоламинов за счет стимуляции центральных никотиновых холинергических путей	Снижение продолжительности, непрерывности сна и TST	В обзоре 120 исследований выявлен повышенный риск возникновения инсомнии
Опиоидные анальгетики			
Декстрометорфан	Агонизм m-опиоидных и k-опиоидных рецепторов, косвенное воздействия на ГАМК-ергические каналы, и другие системы нейромедиаторов такие как аденозин. Один из возможных механизмов нарушения сна опиоидами, через их воздействие на доступность аденозина в участках, которые имеют важное значение для фаз медленного и быстрого сна	Увеличение количества ночных пробуждений, снижение REM-сна и SWS	Описаны отдельные случаи
Анаболические стероиды	Стимуляция ЦНС, состояние эйфории		Могут приводить к инсомнии
Блокаторы кальциевых каналов			

Флунаризин	Механизмы не известны, возможно связано с влиянием на дофаминергическую систему		
------------	---	--	--

Примечание: REM-сон (Rapid eye movement) – сон в фазе с быстрыми движениями глаз, SOL (Sleep onset latency) – латентность ко сну, SWS (Slow wave sleep) – медленно-волновая активность (3 и 4 стадии фазы медленного сна), TST (Total sleep time) – общее время сна, WASO (Wake after sleep onset) – продолжительность бодрствования после засыпания.

Note: REM-sleep (Rapid eye movement) - sleep in phase with fast eye movements, SOL (Sleep onset latency) - latency to sleep, SWS (Slow wave sleep) - slow-wave activity (3 and 4 stages of the NREM phase) , TST (Total sleep time) - total sleep time, WASO (Wake after sleep onset) - the duration of wakefulness after falling asleep.