

50. Melchior M. B., Vaarkamp H., Fink-Gremmels J. Biofilms: A role in recurrent mastitis infections? *Veterinary J.*, 2006, vol. 171, no. 3, pp. 398–407.
51. Ohlsson S., Ljungkrantz I., Ohlsson K., Segelmark M., Wieslander J. Novel distribution of the secretory leucocyte proteinase inhibitor in kidney. *Mediators Inflamm.*, 2001, vol. 10, no. 6, pp. 347–350.
52. Overhage J., Campisano A., Bains M., Torfs E. C. W., Rehm B. H. A., Hancock R. E. W. Human Host Defense Peptide LL-37 Prevents Bacterial Biofilm Formation. *Infect Immun.*, 2008, vol. 76, no. 9, pp. 4176–4182.
53. Pak J., Pu Y., Zhang Z. T., Hasty D. L., Wu X. R. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 13, pp. 9924–9930.
54. Park C. H., Valore E. V., Waring A. J., Ganz T. Hepcidin: a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 11, pp. 7806–7810.
55. Prajczek S., Heidenreich U., Pfaller W., Kotanko P., Lhotka K., Jennings P. Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2010, vol. 25, no. 6, pp. 1896–1903.
56. Saemann M. D., Weichhart T., Horl W. H., Zlabinger G. J. Tamm-Horsfall protein: a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 35, no. 4, pp. 227–235.
57. Sejdiu I., Torffvit O. Decreased urinary concentration of Tamm-Horsfall protein is associated with development of renal failure and cardiovascular death within 20 years in type 1 but not in type 2 diabetic patients. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2008, vol. 42, no. 2, pp. 168–174.
58. Serafini-Cessi F., Malagolini N., Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: Biology and clinical relevance. *Am. J. Kidney Dis.*, 2003, vol. 42, no. 4, pp. 658–676.
59. Smith J. G., Nemerow G. R. Mechanism of adenovirus neutralization by Human alpha-defensins. *Cell Host Microbe.*, 2008, vol. 3, no. 1, pp. 11–19.
60. Spencer J. D., Schwaderer A. L., Becknell B., Watson J., Hains D. S. The innate immune response during urinary tract infection and pyelonephritis. *Pediatr. Nephrol.*, 2014, vol. 29, no. 7, pp. 1139–1149.
61. Spencer J. D., Schwaderer A. L., Dirosario J. D., McHugh K. M., McGillivray G., Justice S. S., Carpenter A. R., Baker P. B., Harder J., Hains D. S. Ribonuclease 7 is a potent antimicrobial peptide within the human urinary tract. *Kidney Int.*, 2011, vol. 80, no. 2, pp. 174–180.
62. Tamm I., Horsfall Jr. F. L., A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and Newcastle disease viruses. *J. Exp. Med.*, 1952, vol. 95, no. 1, pp. 71–97.
63. Valore E. V., Park C. H., Quayle A. J., Wiles K. R., McCray Jr. P. B., Ganz T. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. *J Clin Invest.*, 1998, vol. 101, no. 8, pp. 1633–1642.
64. Viswanathan P., Rimer J. D., Kolbach A. M., Ward M. D., Kleinman J. G., Wesson J. A. Calcium oxalate monohydrate aggregation induced by aggregation of desialylated Tamm-Horsfall protein. *Urol. Res.*, 2011, vol. 39, no. 4, pp. 269–282.
65. Vyletal P., Bleyer A. J., Kmoch S. Uromodulin biology and pathophysiology. An update. *Kidney Blood Press Res.*, 2010, vol. 33, no. 6, pp. 456–475.
66. Witkowska D., Bartys A., Gamian A. Defensins and cathelicidins as natural peptide antibiotics. *Postepy Hig. Med. Dosw. (Online)*, 2008, vol. 22, pp. 694–707.
67. Yeaman M. R., Yount N. Y. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance. *Pharmacol. Rev.*, 2003, vol. 55, no. 1, pp. 27–55.
68. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007, vol. 18, no. 11, pp. 2810–2816.

14.03.06. – Фармакология, клиническая фармакология

УДК 159.963.2 – 615.035

DOI 10.17021/2020.15.3.47.58

© Н.В. Тихонова, Е.А. Олохова, О.Ф. Веселова,

М.Ю. Мысик, Л.А. Житомирова, 2020

## **ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ СНА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ И ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**

**Тихонова Наталья Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-913-183-92-11, e-mail: nvt24@mail.ru.

**Олохова Елена Александровна**, ассистент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-965-904-88-88, e-mail: eva-alena@inbox.ru.

**Веселова Ольга Федоровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

**Мысик Михаил Юрьевич**, ассистент кафедры фармакологии и фармацевтического консультирования с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

**Житомирова Людмила Александровна**, студентка, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Проблема инсомнии в пожилом возрасте представляет особую актуальность в связи с тем, что затрагивает около 80 % людей старшего поколения. Оценка существующей фармакотерапии нарушений сна показала, что большая часть лекарственных препаратов обладает крайне нежелательными и опасными побочными эффектами. При этом в России остро стоит вопрос самолечения. Комплексный анализ нарушения сна у пожилых пациентов позволит разработать мероприятия, направленные на оптимизацию медикаментозного сопровождения нарушений сна данной категории лиц, что может значительно улучшить состояние здоровья и качества жизни у лиц пожилого возраста. Глубокое изучение данной проблемы и разработка оптимальной фармакотерапии расстройств сна является залогом активного долголетия.

**Ключевые слова:** нарушение сна, инсомния, пожилой пациент, состояние здоровья, фармакотерапия, активное долголетие, когнитивные функции.

## **INFLUENCE OF SLEEP DISORDERS ON THE HEALTH AND FEATURES OF PHARMACOTHERAPY IN THE ELDERLY PATIENTS**

**Tikhonova Natal'ya V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: +7-913-183-92-11, e-mail: nvt24@mail.ru.

**Olokhova Elena A.**, Assistant, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: +7-965-904-88-88, e-mail: eva-alena@inbox.ru.

**Veselova Olga F.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of department, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

**Mysik Mikhail Yu.**, Assistant, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

**Zhitomirova Lyudmila A.**, student Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia, tel.: +7-913-514-62-85, e-mail: Veselovaof@mail.ru.

Problems of insomnia in elderly age are relevant because they relate to 80 % of elderly people. Estimations of present pharmacotherapy of sleep disturbance reveal that the greatest part of medicines has an extremely undesirable and dangerous side effect. At the same time, the problem of self-treatment with medicines without doctors' allowance is acute in Russia. Complex analysis of sleep disturbance of elderly patients allows developing the arrangements directed to medical help optimization of sleep disturbance of this category of people and their life quality. A deep study of this problem and the development of pharmacotherapy optimum is the main factor of long active life.

**Key words:** sleep disturbance, insomnia, elderly patient, state of health, pharmacotherapy, long active life, cognitive functions.

**Введение.** Современной демографической тенденцией как в России, так и во всем мире является прогрессирующее старение населения, поэтому изучение особенностей состояния здоровья и качества жизни лиц пожилого возраста представляет особую актуальность. При этом перед учеными поставлены новые задачи, одной из которых стала возможность влияния на психическое и физическое здоровье через изучение качества и продолжительности сна в старшей возрастной группе, поскольку нарушение сна является одной из главных геронтологических проблем, затрагивающих до 80 % пожилых людей [24].

Согласно Указу Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» приоритетной политикой государства является увеличение продолжительности и качества жизни населения. Особое внимание уделено формированию активного долголетия. В связи с этим изучение нарушения сна и формирование знаний в области лекарственного и иного лечения подобного нарушения для пожилых пациентов имеет особое значение.

**Определение нарушения сна.** Инсомния – это клинический синдром, характеристиками которого являются изменение качества сна и недостаточное его количество; это расстройство, связанное с трудностями инициации и/или поддержания сна, несмотря на наличие всех необходимых условий. Существует и другое определение. Инсомния – дефицит качества и количества сна, необходимых для нормальной дневной деятельности человека (табл. 1) [4, 16]. В 1987 г. А. Spielman с соавторами разработал и предложил модель патогенеза инсомнии «3-х П», которая является на сегодняшний день базовой и наиболее часто применяемой [37]. Название модели патогенеза инсомнии отражает количество ключевых причин, приведших к расстройству сна. Так, в развитии хронической инсомнии ученый выделяет три группы факторов: предрасполагающие (predisposing), провоцирующие (precipitating) и поддерживающие (perpetuating). Последующим развитием идеи А. Spielman является создание модели патогенеза «4-х П», добавляющей к поддерживающим факторам условный рефлекс И.П. Павлова [16].

Таблица 1

**Клинические проявления инсомнии**

| Тип инсомнии         | Длительность                               | Возможные причины                                                                                                                                                 |
|----------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Острая инсомния      | 3 эпизода нарушения сна в течение 1 недели | 1. Эмоциональные факторы (стрессовые и положительные эмоции).<br>2. Реакция на соматические заболевания                                                           |
|                      | Нарушение сна сроком до 3 месяцев          | 1. Сложности с адаптацией.<br>2. Реакции на соматические заболевания.<br>3. Длительный болевой синдром                                                            |
| Хроническая инсомния | Нарушение сна более 3 месяцев              | 1. Пожилой возраст.<br>2. Лекарственные препараты.<br>3. Коморбидные расстройства.<br>4. Стимулирующие вещества в питании.<br>5. Тяжелые соматические заболевания |

Инсомния включает в себя следующие расстройства: пресомнические нарушения, связанные с расстройством засыпания; интрасомнические нарушения, проявляющиеся чутким сном, частыми ночными пробуждениями; постсомнические нарушения, выражающиеся в раннем пробуждении, снижении работоспособности, дневной сонливости и разбитости. Для пациентов старших возрастных групп наиболее характерны постсомнические нарушения в виде ранних пробуждений и неудовлетворенностью сном [9, 18].

Сон имеет неоднородную структуру, выделяют медленную и быструю фазы. В течение ночного сна регистрируется от 4 до 6 циклов, продолжительность цикла составляет от 1,5 до 2 часов. При этом медленный сон занимает около 80 %, а быстрый – около 20 %. С возрастом у пациентов изменяется качество и продолжительность сна. У пожилых людей наблюдается сокращение времени медленного сна, необходимого для восстановления организма. И чем старше больной, тем больше жалоб на плохой сон. В условиях коморбидности у больных пожилого и старческого возраста, когда патологии накладываются друг на друга, утяжеляя проявление текущих заболеваний, восстановить адекватную продолжительность и структуру сна становится проблематичным. Однако врачи, диагностируя или подозревая инсомнию, не прописывают фармакотерапевтическое лечение, не желая допустить полипрагмазию и ятрогенную патологию [20, 21].

К.А. Магомедов и М.Г. Полуэктов провели работу по оценке нарушений сна, где установили, что среди причин, нарушающих ночной сон, пациенты наиболее часто называют стресс (46,7 %) и болезнь (36,7 %). При этом у 85,1 % пациентов фиксировали пресомнические расстройства, у 91,7 % – интрасомнические, 80 % больных предъявляли жалобы на расстройства постсомнического характера, 23 % пациентов имели дневную сонливость. Средний возраст таких пациентов составлял 72 года, больше половины из них – женщины [11].

В других научных исследованиях приведены менее конкретные, однако интересные данные: от 25 до 48 % пациентов старше 65 лет имеют нарушения сна [2, 12], при этом не менее 36 % таких пациентов жалуются на все три вида нарушений сна [12].

Е.И. Рассказова акцентирует внимание на том факте, что у лиц молодого возраста нарушение гигиены сна является наиболее значимым фактором, способствующим возникновению хронической инсомнии, ассоциированной с трудностями поддержания сна. Исследователь считает, что данное нарушение характерно и для пожилых людей, чаще оно связано с нерегулярным временем укладывания в постель, наличием сна в дневное время, а также применением в вечернее время стимулирующих веществ (кофе, никотин и др.), тогда как дисфункциональные проявления в развитии инсомний второстепенны [18].

S.F. Doris с соавторами считает, что умеренные жалобы на сон связаны с ухудшением познавательной способности и основных функций организма, клинической депрессией и даже является причиной заболеваемости и смертности среди пожилых людей [24]. В связи с этим нарушения сна у пожилых пациентов требуют особого внимания, так как инсомния усугубляет течение многих хронических и острых заболеваний (например, таких как гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца), являющихся факторами риска сердечно-сосудистых осложнений с жизнеугрожающими исходами. Изменение сна также негативно сказывается на психоэмоциональном состоянии пожилого пациента и провоцирует различные тревожно-депрессивные состояния во время бодрствования, что, в свою очередь, является причиной обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, коррелирующих с психоэмоциональным статусом [20].

В процессе старения пожилой пациент сталкивается со снижением скорости реакции и точности излагаемой информации при общении с врачами, что может приводить к искажению полученной от больного полезной информации. Кроме того, важным в практической деятельности врача является отсутствие временной возможности уделить достаточное внимание жалобам на неудовлетворенность сном пациентов, имеющих такие нарушения. При этом в период болезни пациент испытывает беспокойство, тревожность, может впадать в панику. Стресс, в котором он находится, может повлиять на когнитивные функции человека. Однако исследований, рассматривающих фундаментальную взаимосвязь процессов старения, нарушений сна и когнитивных процессов, чрезвычайно мало. В тоже время работ, изучающих взаимосвязь инсомний и когнитивных функций у молодых пациентов, намного больше. Данная проблема является важной с научной и социальной точки зрения, потому что когнитивная система и ее связь с изменением сна у молодых может иметь иную закономерность, отличную от пожилых людей [10]. Необходимо учесть, что изучение возрастных изменений процессов сна и механизмов его влияния на память и обучение пациентов может помочь в разработке новых подходов в терапии инсомнии. Определение степени нарушения структуры сна может являться маркером развития нейродегенеративных заболеваний, что актуально для современной медицины. Однако за последние два десятилетия в многочисленных исследованиях было доказано, что сон способствует укреплению памяти [30].

Сегодня в России сложность научно-практических подходов к изучению инсомнии заключается в отсутствии определенности отнесения ее к конкретной медицинской специализации. По Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10), одни виды нарушений сна (бессонница неорганической этиологии) входят в диапазон психиатрии (F51.0), в то время как нарушение засыпания и поддержания сна относят к неврологическим заболеваниям по коду G47.0 [16].

*Диагностика инсомнии.* У пациентов всех возрастных групп применяют одинаковые диагностические подходы к выявлению нарушений сна. Объективное и полное обследование больных с жалобами на плохой сон должно проходить с включением полисомнографии. Данная методика основана на одновременной регистрации определенных показателей, необходимых для верификации диагноза. Электроэнцефалография, электромиография, электроокулография – это минимальный перечень диагностических процедур, необходимых для оценки структуры сна [2]. В диагностике нарушений структуры сна у пожилых необходимо помнить, что полисомнографическая запись затрагивает лишь рандомизированно выбранные ночи (в научных работах чаще – только одну ночь), засыпание

в течение которых происходит в незнакомых и непривычных для больного условиях. Таким образом, хотя полисомнография и является «золотым стандартом» в диагностике нарушений сна [18], она не в силах отразить полную картину заболевания.

Особое внимание при диагностике инсомнии необходимо уделить наличию дневных ухудшений: дневная сонливость, снижение памяти и концентрации внимания, различные поведенческие нарушения, такие как импульсивность, проявление агрессии и снижение инициативности. Кроме того, следует оценить наличие дневного сна, который может ухудшать качество ночного. При этом необходимо убедиться в отсутствии иных причин, влияющих на сон. В сборе анамнеза у пожилых пациентов может помочь психологическое тестирование [11]. Такое тестирование и аппаратное обследование позволят определить форму и течение инсомнии для построения тактики терапии.

Жалобы пациентов на нарушения сна более 3 недель подряд расцениваются как хроническая инсомния. Часто у возрастных пациентов имеет место несовпадение субъективной оценки сна с его объективными характеристиками, когда при полисомнографическом исследовании выявляется незначительная деформация структуры сна при многочисленных жалобах на плохой сон самого пациента [1]. К основным причинам нарушения сна относят симптомы депрессии, в то время как она обнаруживается только при тщательном сборе анамнеза и специализированном психологическом тестировании [10].

*Терапия инсомнии.* Независимо от типа терапии основной ее задачей является улучшение как качества и количества сна, так и дневных состояний пациента, связанных с бессонницей [5]. Нелекарственные методы лечения весьма разнообразны: основополагающим является соблюдение гигиены сна, влияние на психопатологические симптомы и синдромы, уменьшение уровня тревожности и успокаивающая фитотерапия. Фармакотерапия нарушений сна представлена лекарственными снотворными препаратами, воздействующими на постсинаптический ГАМК-ергический комплекс. Данные средства включают в себя:

- барбитураты (применяются очень редко);
- бензодиазепины (нитразепам, клоназепам, диазепам, лоразепам, темазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин);
- циклопирролоны (зопиклон);
- имидазопиридины (золпидем).

Лекарственные препараты из группы бензодиазепинов длительное время являлись наиболее часто используемыми в лечении инсомнии. Они связываются с ГАМК<sub>A</sub>-рецептором, состоящим из  $\alpha$ -субъединиц, которые участвуют в реализации различных эффектов: седативного ( $\alpha 1$ ), анксиолитического ( $\alpha 2$  и  $\alpha 3$ ), миорелаксирующего ( $\alpha 2$  и  $\alpha 5$ ) действия [30]. Бензодиазепины повышают чувствительность ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов к медиатору ГАМК, что влечет за собой открытие ионных каналов, через которые ионы хлора поступают сквозь клеточные цитоплазматические мембраны внутрь нейронов. Как следствие, возникает гиперполяризация синаптической мембраны и устойчивость нейронов к возбуждению в различных отделах центральной нервной системы.

Несмотря на эффективность, показанную в различных исследованиях, бензодиазепинам присущи хорошо известные и нередко возникающие побочные эффекты, не позволяющие их рассматривать сегодня в качестве эталонных снотворных средств для пожилых пациентов. В качестве снотворных средств активно применяются небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов, такие как золпидем, зопиклон, залеплон [15]. Их внедрение в терапию позволило по-новому оценить проводимое лечение нарушения сна, а их клиническая эффективность была подтверждена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях [23]. Зопиклон и эсзопиклон (в России не зарегистрирован, является активным правоповоротным стереоизомером зопиклона) активны в отношении субъединиц  $\alpha 2$  (в большей степени) и  $\alpha 1$  (в меньшей степени) ГАМК<sub>A</sub>-рецептора. При их приеме латентный период засыпания уменьшается примерно на 19 минут, а общая продолжительность сна возрастает на 45 минут. При этом в ряде работ отмечено уменьшение числа пробуждений во время сна, в то время как в других исследованиях такого эффекта не отмечалось [15]. Золпидем улучшает качество сна за счет уменьшения латентного периода засыпания в среднем на 15 минут, увеличивая время сна примерно на 23 минут [15, 32]. Золпидем может быть рассмотрен в терапии у пожилых пациентов, хотя его эффективность ниже по сравнению с применением этих препаратов у больных среднего возраста [25].

Как бензодиазепиновые снотворные, так и небензодиазепиновые агонисты ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов эффективны в краткосрочной терапии (до 4 недель) инсомнии. Небензодиазепиновые лекарственные препараты позволяют получить терапевтический эффект в 76,7 % случаев, а ремиссии – в 47,7 % [31].

При этом следует помнить, что их применение ограничено развитием рисков, связанных с возникновением лекарственной зависимости и толерантности при длительном применении [38].

В медицинской практике имеются препараты гипнотиков, относящиеся к другим классам:

- антидепрессанты – тразодон, миртазапин, амитриптилин;
- нейролептики – хлорпротиксен, алимемазин, кветиапин, промазин;
- антиконвульсанты – габапентин, прегабалин.

Несмотря на то, что у большинства лекарственных препаратов отсутствует зарегистрированное показание к лечению инсомнии, они обладают седативным и снотворным действием и могут применяться для лечения нарушений сна.

Препаратом из группы антидепрессантов для лечения инсомнии может быть тразодон. Механизм фармакологического действия тразодона связывают с селективным ингибированием обратного захвата серотонина в головном мозге и действием как антагониста 5-HT<sub>2A/2C</sub> серотониновых рецепторов. Препарат увеличивает общую продолжительность сна, в том числе у пациентов с болезнью Альцгеймера [28]. Тразодон может применяться у больных с синдромом обструктивного апноэ сна [36]. При лечении бессонницы дозы антидепрессантов снижают относительно доз для лечения депрессии. При этом они могут применяться только в случае неудач при использовании небензодиазепиновых агонистов ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов. Кроме того, необходимо учитывать, что эффективность седативных антидепрессантов несколько ниже снотворных средств [15].

Учитывая, что пожилые люди имеют общие симптомы тревоги, своевременное назначение препаратов с анксиолитической активностью может помочь в улучшении социальной активности и регуляции качества и количества сна. Данным механизмом действия обладает фабомотизол (афобазол), который способен восстановить чувствительность рецепторов к медиатору торможения ГАМК, обеспечив адекватное проведение процессов возбуждения и торможения в головном мозге [13]. Следует отметить хорошую переносимость препарата. Во всех исследованиях подтвержден кардиологически благоприятный профиль безопасности, не отмечено клинически значимого изменения артериального давления, а также отрицательного влияния препарата на когнитивные функции.

Доксиламин (донормил) применяется как антагонист центральных H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов и обладает снотворным, антигистаминным, седативным и М-холиноблокирующим действием. Учитывая, что гистаминергическая система обеспечивает поддержание бодрствования, а в центральной нервной системе гистамин принимает участие в реализации многих функций (сон, внимание, память, обучение, возбуждение и регулирование аппетита), при применении доксиламина происходит блокада гистаминергической системы, которая способна привести к понижению уровня бодрствования и усилению сомногенных влияний [35]. Оценка эффективности применения антигистаминных препаратов достоверно подтверждает их активность в отношении бессонницы [26], но с учетом М-холиноблокирующего действия и нежелательными эффектами (повышение внутриглазного давления, запор, задержка мочеиспускания) не рекомендуется применение у пациентов старше 65 лет из-за возможного риска появления побочных эффектов [22].

Мелатонин является гормоном, его основной синтез протекает в темное время суток в шишковидной железе (эпифизе) [34] и снижается в светлое время суток, поэтому достаточно незначительно светового импульса, и процесс выработки будет подавлен. Небольшое количество эндогенного мелатонина вырабатывается сетчаткой и кишечником. Находящийся в крови мелатонин метаболизируется в печени двумя этапами. Вначале подвергается гидроксилированию при участии цитохрома Р-450 и затем конъюгации с сульфатами или глюкоронидом. Следовательно, любой препарат, способный подавить или активировать ферменты системы цитохрома Р-450, будет оказывать внушительное воздействие на уровень циркулирующего в крови мелатонина [6].

Имеются данные о том, что гипнотическое действие мелатонина возрастает, если его внутренняя продукция снижена [16, 27, 34]. Проведенные клинические работы подтверждают значительный положительный эффект препаратов мелатонина на все фазы сна: засыпание, продолжительность и качество ночного сна [6, 13]. М.Г. Полуэктов, Я.И. Левин, А.Н. Бойко и другие ученые при проведении мультицентрового проспективного исследования использовали мелатонин в дозе 3 мг у 2062 больных с нарушениями сна, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией [16]. Синтетический препарат оказался эффективным: уменьшил время засыпания, снизил частоту ночных пробуждений, увеличил продолжительность сна, улучшил качество сна и утреннего пробуждения [17].

Другая группа ученых под руководством Г.В. Коврова, М.В. Агальцова, З.Н. Сукмаровой оценивала эффективность применения пролонгированного мелатонина в дозе 2 мг у 36 пациентов старше 55 лет с первичной инсомнией. В результате отмечено улучшение ощущения качества ночного

сна [3]. Композиция мелатонина с контролируемым высвобождением (применение препарата циркадин) была утверждена в Европейском союзе и других странах для лечения бессонницы у пациентов в возрасте 55 лет и старше [17, 38]. Прекращение терапии афобазолом и мелатонином не сопровождается развитием таких признаков синдрома отмены, как физический дискомфорт, мышечные или головные боли, изменение в поведении, усиление тревоги или нарушение сна.

Новый препарат группы снотворных средств, являющийся высокоселективным агонистом орексиновых рецепторов OX1R и OX2R, –суворексант (белсомра). Через эти типы рецепторов осуществляется регуляция таких функций, как: потребление пищи, цикл «сон – бодрствование», расходование энергии. Орексины – нейропептиды, представленные двумя типами (А и В), продуцируемые нейронами в заднем гипоталамусе. Уровень орексинов в центральной нервной системе изменяется в зависимости от циркадного ритма. Клинические исследования антагониста орексиновых рецепторов суворексанта показали его способность сокращать на 6–9 минут латентный период засыпания и увеличивать на 16–22 минут общую продолжительность сна при незначительном улучшении качества сна [16]. В клиническом исследовании препарат показал хороший уровень переносимости и безопасности в течение 1 года ночного лечения у пациентов с бессонницей разного возраста, в том числе и у лиц старше 65 лет [29]. Стоит отметить, что в отличие от бензодиазепинов, которые, активируя ГАМК-рецепторы, приводят к таким побочным эффектам, как проблемы с памятью, визуальные галлюцинации, у суворексанта таких неблагоприятных эффектов нет, он обратимо блокирует орексиновые рецепторы и влияет только на систему бодрствования, уменьшая риск осложнений, в том числе у лиц пожилого возраста (табл. 2).

Таблица 2

**Снотворные препараты разных фармакологических групп**

| Международное название | Доза, мг | Фармакологическая группа                                 | Период полувыведения, ч | Продолжительность действия, ч |
|------------------------|----------|----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Золпидем               | 10       | Агонист ГАМК <sub>A</sub> (бензодиазепиновых рецепторов) | 2,4                     | 4–5                           |
| Зопиклон               | 7,5      |                                                          | 3,5–6,0                 | 4–5                           |
| Лоразепам              | 2,5      | Агонист ГАМК <sub>A</sub> (бензодиазепиновых рецепторов) | 8–15                    | 12–24                         |
| Нитразепам             | 10       |                                                          | 26                      | 6–8                           |
| Доксиламин             | 15       | Блокаторы H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов        | 10–11                   | 3–5                           |
| Мелатонин              | 2        | Препарат гормона эпифиза                                 | 3,5–4,0                 | -                             |
| Суворексант            | 10       | Агонист орексиновых рецепторов                           | 12                      | 7                             |

Особое место в терапии занимают седативные препараты, традиционно рекомендуемые и применяемые как легкие и безопасные снотворные средства, способные влиять только на качество сна и не воздействовать на другие его показатели [16, 33]. Принципы фитотерапии очень давно применяются в неврологии. К лекарственным растениям, обладающим седативным эффектом, относится большая группа растений. Многие из растительных препаратов были изучены в различных рандомизированных контролируемых исследованиях на разных возрастных группах с преобладанием молодого населения. Препараты из растительного сырья продемонстрировали клиническую эффективность и неплохую переносимость. Пациенты широко применяют растительные препараты: валериану лекарственную, мелиссу, мяту перечную. Данные фитопрепараты обладают успокаивающим действием, способствуют легкому засыпанию, при этом у них практически отсутствуют побочные эффекты [19].

Сон и бодрствование – это очень сложные процессы, которые организуются тонко настроенными нейрохимическими изменениями между нейрональными и ненейрональными ансамблями, ядрами и сетями мозга. При этом не все пациенты реагируют на фармакотерапию одинаково и благоприятно, отчасти это происходит из-за генетических различий. Понимание нейрохимических механизмов, а также способа действия терапии сна обеспечило концептуальную основу для поиска функциональных генетических вариантов, модифицирующих индивидуальные фенотипы лекарственного ответа. Для определения индивидуальных реакций на фармакотерапию сна использовались известные в настоящее время генетические полиморфизмы, модулирующие чувствительность к лекарственным препаратам и их воздействие [28].

Препараты разных фармацевтических групп способны однонаправленно влиять на структуру сна. Неспецифичность их воздействия основана на влиянии на структуру сна, увеличении общего времени сна, снижении времени засыпания, уменьшении выраженности поверхностных стадий фазы медленного сна, времени бодрствования и двигательной активности во сне [7]. Проблема выбора снотворного средства заключается в сложности подбора препарата с наименьшим числом побочных

действий и с учетом возрастных противопоказаний, что весьма актуально для пациентов старше 65 лет.

**Заключение.** При диагностике инсомнии необходимо провести комплексное обследование пациентов, уделяя особое внимание и учитывая специфику возрастной фармакокинетики и фармакодинамики, применяя методы фармакогенетики. У пожилых пациентов, как правило, имеются системные и органические изменения [8].

Медикаментозное лечение следует проводить короткими курсами и при подтвержденном диагнозе. Выбор препарата необходимо осуществлять с учетом индивидуальных возрастных особенностей пациента и сопутствующих соматических или психических патологий. При выборе лекарственного препарата необходимо предъявлять к нему определенные требования: после его применения сон должен наступать достаточно быстро; препарат должен препятствовать частым ночным пробуждениям; после пробуждения у пациента не должно быть сонливости и ощущения вялости; лекарственное средство не должно иметь серьезных побочных действий и вызывать привыкание.

Лица старшего возраста – это особая категория больных, имеющих в среднем 3–4 хронических заболевания, а в некоторых случаях 10–12 и более, что требует применения нескольких лекарственных препаратов одновременно [4]. Терапия у пожилых пациентов требует длительного и непрерывного применения лекарственных препаратов, поэтому следует учитывать необходимость их продолжительного приема из-за хронического течения многих заболеваний и возможного несоблюдения больными режима лекарственной терапии [14].

Особой проблемой в России выступает фактор самолечения. Не менее 30 % пациентов приобретают лекарственные препараты в аптечных организациях без назначения врача. Фармацевтическому специалисту необходимо обращать внимание на физиологические и психические особенности пожилого человека и быть внимательным в обслуживании и отпуске лекарственных препаратов для исключения возможных ошибок самодиагностики [5], выбора дозы и применения лекарственного препарата. Особое внимание следует уделять наличию возрастных противопоказаний и наличию общего количества препаратов в ежедневном применении. Все сказанное требует от фармацевта более глубоких знаний и умений, быстроты оценки состояния и знаний в области геронтологии и гериатрии [37].

Высококачественный сон является важнейшим фактором активного долголетия, позволяющим пожилым людям оставаться активными физически, социально и когнитивно, чтобы они могли поддерживать свою социальную деятельность и даже работоспособность в старшие годы [24]. Изучение возрастных изменений структуры сна, механизмов влияния на когнитивные функции может помочь в разработке оптимальных подходов к диагностике и лечению расстройств сна. Нарушение сна может являться маркером развития многих заболеваний, особенно нейродегенеративных [10]. Этот аспект становится актуальным для современной медицины, когда продолжительность и качество жизни, общее состояние здоровья и снижение расходов на здравоохранение выходит на новый уровень.

Основываясь на вышеизложенных данных, можно предположить, что разработка персонифицированного подхода с подбором адекватной фармакотерапии нарушения сна у пожилых пациентов является важным аспектом успешного лечения возрастных заболеваний и, следовательно, формирования активного долголетия, что на современном этапе развития общества имеет особое значение для реализации социальной политики страны.

#### Список литературы

1. Ковров, Г. В. Инсомния и ее лечение. Качество жизни / Г. В. Ковров, Я. И. Левин // Медицина. – 2004. – № 4 (7). – С. 54–57.
2. Ковров, Г. В. Лечение инсомнии / Г. В. Ковров, Я. И. Левин // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 28. – С. 1294–1299.
3. Ковров, Г. В. Эффективность мелатонина пролонгированного высвобождения при первичных нарушениях сна у пациентов старше 55 лет / Г. В. Ковров, М. В. Агальцов, З. Н. Сукмарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 24–30.
4. Кантемирова, Р. К. Фармакотерапия в гериатрической практике: руководство для врачей / Р. К. Кантемирова, В. Г. Чернобай, А. Л. Арьев, С. Д. Дзахова. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 160 с.
5. Кривошеев, С. А. Фармацевтическая помощь пациентам третьего возраста в аптечных организациях как значимый аспект социальной геронтологии / С. А. Кривошеев, О. В. Карташова, Ю. А. Тихонова, О. В. Захарова // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 596–600.
6. Левин, Я. И. Мелатонин (Мелаксен) в терапии инсомнии / Я. И. Левин // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 498–500.



7. Левин, Я. И. Нарушение сна и их фармакологическая коррекция у неврологических больных / Я. И. Левин, Г. В. Ковров // *Consilium Medicum*. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 70–80.
8. Левин, Я. И. Проблема инсомнии в общемедицинской практике / Я. И. Левин, А. М. Вейн // *Российский медицинский журнал*. – 1996. – № 3. – С. 16–19.
9. Люцко, В. В. Нарушение сна как проблема anti-age-медицины / В. В. Люцко, Е. А. Лысова // *Метамарфозы*. – 2016. – № 14. – С. 55–57.
10. Ляшенко, Е. А. Расстройство сна у пожилых пациентов / Е. А. Ляшенко, О. С. Левин, М. Г. Полуэктов // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2015. – № 2. – С. 4–9.
11. Магомедова, К. А. Особенности нарушения сна у больных пожилого возраста / К. А. Магомедова, М. Г. Полуэктов // *Медико-социальная экспертиза и реабилитация*. – 2013. – № 3. – С. 44–45.
12. Маркин, С. П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга / С. П. Маркин // *Русский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 18, № 8. – С. 445–450.
13. Медведев, В. Э. Терапия тревожных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (опыт применения афобазола) // *Общее дело*. – 2013. – № 3 (11). – С. 70–76.
14. Миннигалиева, Э. А. Возможности врача общей практики в профилактике и лечении заболеваний нервнопсихической сферы у геронтологических больных / Э. А. Миннигалиева, А. А. Калинин, П. Г. Плешков, Т. В. Шабалина, А. Ю. Турышева // *Дневник Казанской медицинской школы*. – 2018. – № 1 (19). – С. 75–80.
15. Оковитый, С. В. Фармакологические принципы терапии инсомнии / С. В. Оковитый, И. А. Титович // *Медицинский Совет*. – 2018. – № 6. – С. 28–29.
16. Полуэктов, М. Г. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых / М. Г. Полуэктов, Р. В. Бузунов, В. М. Авербух, Е. В. Вербицкий, А. В. Захаров, И. А. Кельмансон, Е. А. Корабельникова, А. Ю. Литвин, И. М. Мадаева, А. Д. Пальман, Ю. Ю. Русецкий, К. Н. Стрыгин, Э. З. Якупов // *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. – 2016. – № 2. – С. 41–51.
17. Полуэктов, М. Г. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью / М. Г. Полуэктов, Я. И. Левин, А. Н. Бойко, А. А. Скоромец, Г. Н. Бельская, А. В. Густов, Б. М. Доронин, И. Е. Повереннова, Н. Н. Спирин, Э. З. Якупов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 9. – С. 26–31.
18. Рассказова, Е. И. Психологические факторы хронификации инсомнии: подход психологии телесности / Е. И. Рассказова // *Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология»*. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 94–102.
19. Рачина, С. А. Валериана, мелисса и мята в терапии тревожных расстройств и нарушений сна: обзор клинических исследований / С. А. Рачина, А. П. Рачин // *Лечащий врач*. – 2016. – № 06. – С. 61–64.
20. Соколова, Л. П. Нарушения сна у пожилых: особенности терапии / Л. П. Соколова, Н. Д. Кислый // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 133–137.
21. Сычев, Д. А. Современные методы борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста / Д. А. Сычев, Е. Е. Сосновский, Р. Е. Орехов, С. П. Бордовский // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2016. – № 2. – С. 13–21.
22. Ancoli-Israel, S. 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 / S. Ancoli-Israel, A. D. Krystal, W. V. McCall, K. Schaefer, A. Wilson, R. Claus, R. Rubens, T. Roth // *Sleep*. – 2010. – Vol. 33, № 2. – P. 225–234.
23. Brasure, M. Management of insomnia disorder / M. Brasure, R. MacDonald, E. Fuchs, V. A. Nelson, R. A. Kane, T. Shippee, H. A. Fink, T. Sylvanus, J. Ouellette, M. Butler, R. L. Kane // *Effective Health Care Program*. – 2016. – Vol. 16, № 15. – P. 2–11.
24. Doris, S. F. The effects of an activity-based lifestyle intervention on moderate sleep complaints among older adults: study protocol for a randomized controlled trial / S. F. Doris, S. M. Shamay, T. F. Diana, C. C. Kai, M. F. Parco, P. L. Lisa // *Trials*. – 2018. – Vol. 19, № 69. – P. 2–11.
25. Fick, D. American Geriatrics Society Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults / D. Fick, T. Semla, J. Beizer, N. Brandt, R. Dombrowski, C. E. DuBeau, N. Flanagan, J. Hanlon, P. Hollmann, S. Linnebur, D. Nau, B. Rehm, S. Sandhu, M. Steinman // *J. American Geriatrics Society*. – 2012. – Vol. 60, № 4. – P. 616–631.
26. Griend, V. J. P. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia / J. P. V. Griend, S. L. Anderson // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2012. – Vol. 52, № 6. – P. 210–219.
27. Grossman, E. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: Meta-analysis of randomized controlled trials / E. Grossman, N. Zisapel, M. Laudon // *Vascular Health and Risk Management*. – 2011. – № 7. – P. 577–584.
28. Landolt, H. P. Clinical and Experimental Human Sleep-Wake Pharmacogenetics / H. P. Landolt, S. C. Holst, A. Valomon // *Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology*. – 2018. – Vol. 253. – P. 207–226.
29. Michelson, D. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial / D. Michelson, E. Snyder, E. Paradis, M. Chengan-Liu, D. B. Snavely, J. Hutzelmann, J. K. Walsh, A. D. Krystal, R. M. Benca, M. Cohn, C. Lines, T. Roth, W. J. Herring // *Lancet Neurol*. – 2014. – Vol. 13, № 5. – P. 461–471.

30. Möhler, H. A new benzodiazepine pharmacology / H. Möhler, J. M. Fritschy, U. Rudolph // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2002. – Vol. 300, № 1. – P. 2–8.
31. Pillai, V. Effectiveness of benzodiazepine receptor agonists in the treatment of insomnia: an examination of response and remission rates / V. Pillai, T. Roth, T. Roehrs, M. Kenneth, L. P. Edward, L. D. Christopher // *Sleep*. – 2017, – Vol. 4, № 2. – P. 1–10.
32. Randall, S. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study / S. Randall, T. A. Roehrs, T. Roth // *Sleep*. – 2012. – Vol. 35, № 11. – P. 1551–1557.
33. Riemann, D. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia / D. Riemann, C. Nissen, L. Palagini, A. Otte, M. L. Perlis, K. Spiegelhalder // *The Lancet Neurology*. – 2015, – Vol. 14, № 5. – P. 547–558.
34. Sateia, M. J. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline / M. J. Sateia, D. J. Buysse, A. D. Krystal, J. L. Heald // *J. Clin. Sleep Med*. – 2017, – Vol. 13, № 2. – P. 307–349.
35. Schadeck, B. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia – a placebo-controlled study / B. Schadeck, M. Chelly, D. Amsellem, A. Cohen, P. Peraudeau, F. Scheck // *La Semaine deshopitaux de Paris*. – 1996. – Vol. 72, № 13–14. – P. 428–439.
36. Smales, E. T. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold / E. T. Smales, B. A. Edwards, P. N. Deyoung, D. G. McSharry, A. Wellman, A. Velasquez, R. Owens, J. E. Orr, A. Malhotra // *Ann. Am. Thorac. Soc*. – 2015. – Vol. 12, № 5. – P. 758–764.
37. Spielman, A. A behavioral perspective on insomnia treatment / A. Spielman, L. Caruso, P. Glovinsky // *Psychiatric Clinic of North America*. – 1987. – Vol. 10, № 4. – P. 541–553.
38. Wilson, S. J. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders / S. J. Wilson, D. J. Nutt, C. Alford, S. V. Argyropoulos, D. S. Baldwin, A. N. Bateson, T. C. Britton, C. Crowe, D. J. Dijk, C. A. Espie, P. Gringras, G. Hajak, C. Idzikowski, A. D. Krystal, J. R. Nash, H. Selsick, A. L. Sharpley, A. G. Wade // *J. Psychopharmacol*. – 2010. – Vol. 24, № 11. – P. 1577–1601.

## References

1. Kovrov G. V., Levin Ya. I. Insomniya i ee lechenie. Kachestvo zhizni [Insomnia and its treatment. The quality of life]. *Medicina [Medicine]*, 2004, no. 4 (7), pp. 54–57.
2. Kovrov G. V., Levin Ya. I. Lechenie insomnii [Insomnia treatment]. *RMZh. Russkiy meditsinskiy zhurnal [RMJ. Russian Medical Journal]*, 2002, vol. 10, no. 28, pp. 1294–1299.
3. Kovrov G. V., Agal'cov M. V., Cukmarova Z. N. Effektivnost' melatonina prolongirovannogo vysvobozhdeniya pri pervichnykh narusheniyakh sna u patsientov starshe 55 let [Effectiveness of prolonged-release melatonin in improving quality of sleep in patients aged 55 or over]. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]*, 2016, vol. 8, no. 2, pp. 24–30.
4. Kantemirova R. K., Chernobay V. G., Ar'ev A. L., Dzakhova S. D. Farmakoterapiya v geriatricheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachey [Pharmacotherapy in geriatric practice. Guidance for doctor]. Saint Petersburg, SpetsLit, 2010, 160 p.
5. Krivosheev S. A., Kartashova O. V., Tikhonova Yu. A., Zakharova O. V. Farmatsevticheskaya pomoshch' patsientam tret'ego vozrasta v apteknykh organizatsiyakh kak znachimyy aspekt sotsial'noy gerontologii [Pharmaceutical assistance to patients of the third age in pharmacy organizations as a significant aspect of social gerontology]. *Uspekhi gerontologii [Success Gerontology]*, 2017, vol. 3, no. 4, pp. 596–600.
6. Levin Ya. I. Melatonin (Melaksen) v terapii insomnii [Melatonin (Melaxen) in the treatment of insomnia]. *RMZh. Russkiy meditsinskiy zhurnal [RMJ. Russian Medical Journal]*, 2005, vol. 13, no. 7, pp. 478–500.
7. Levin Ya. I., Kovrov G. V. Narushenie sna i ikh farmakologicheskaya korrektsiya u nevrologicheskikh bol'nykh [Sleep disturbance and their pharmacological correction in neurological patients]. *Consilium Medicum [Consilium Medicum]*, 2003, vol. 5, no. 2, pp. 70–80.
8. Levin Ya. I., Veyn A. M. Problema insomnii v obshchemeditsinskoy praktike [The problem of insomnia in general medical practice]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*, 1996, no. 3, pp. 16–19.
9. Lyutsko V. V., Lysova E. A. Narushenie sna kak problema anti-age-meditsiny [Sleep disturbance as a problem of anti-age medicine] *Metamarfozy [Metamorphoses]*, 2016, no. 14, pp. 55–57.
10. Lyashenko E. A., Levin O. S., Poluektov M. G. Rasstroystvo sna u pozhilykh patsientov [Sleep disorder in elderly patients]. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii [Modern therapy in psychiatry and neurology]*, 2015, no. 2, pp. 4–9.
11. Magomedova K. A., Poluektov M. G. Osobennosti narusheniya sna u bol'nykh pozhilogo vozrasta [Features of sleep disturbance in elderly]. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya [Medical and social expertise and rehabilitation]*, 2013, no. 3, pp. 44–45.
12. Markin S. P. Sovremennyy podkhod k diagnostike i lecheniyu khronicheskoy ishemii mozga [A modern approach to the diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia]. *RMZh. Russkiy meditsinskiy zhurnal [RMJ. Russian Medical Journal]*, 2010, vol. 18, no. 8, pp. 445–450.

13. Medvedev V. E. Terapiya trevozhnykh rasstroystv u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami (opyt primeneniya afobazola) [Therapy of anxiety disorders in patients with cardiovascular diseases (experience with afobazole)]. *Obshchee delo* [General business], 2013, no. 3 (11), pp. 70–76.
14. Minnigalieva E. A., Kalinin A. A., Pleshkov P. G., Shabalina T. V., Turysheva A. Yu. Vozmozhnosti vracha obshchey praktiki v profilaktike i lechenii zabolevaniy nervnopsikhicheskoy sfery u gerontologicheskikh bol'nykh [Possibilities of a general practitioner in the prevention and treatment of diseases of the neuropsychiatric sphere in gerontological patients]. *Dnevnik Kazanskoy meditsinskoy shkoly* [Diary of the Kazan Medical School], 2018, no. 1 (19), pp. 75–80.
15. Okovityy S. V., Titovich I. A. Farmakologicheskie printsipy terapii insomnii [Pharmacological principles of insomnia therapy]. *Meditsinskiy Sovet* [Medical Council], 2018, no. 6, pp. 28–29.
16. Poluektov M. G., Buzunov R. V., Averbukh V. M., Verbitskiy E. V., Zakharov A. V., Kel'manson I. A., Korabel'nikova E. A., Litvin A. Yu., Madaeva I. M., Pal'man A. D., Rusetskiy Yu. Yu., Strygin K. N., Yakupov E. Z. Proekt klinicheskikh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy insomnii u vzroslykh [Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults]. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum* [Neurology and rheumatology. Consilium Medicum Magazine Supplement], 2016, no. 2, pp. 41–51.
17. Poluektov M. G., Levin Ya. I., Boyko A. N., Skoromets A. A., Bel'skaya G. N., Gustov A. V., Doronin B. M., Poverennova I. E., Spirin N. N., Yakupov E. Z. Rezul'taty rossiyskogo mul'titsentrovogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti melaksena (melatonin) dlya lecheniya narusheniy sna u patsientov s khronicheskoy tserebral'noy sosudistoy nedostatochnost'yu [The results of the Russian multicenter study of the efficacy and safety of melaxen (melatonin) for the treatment of sleep disorders in patients with chronic cerebral vascular insufficiency]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2012, vol. 112, no. 9, pp. 26–31.
18. Rasskazova E. I. Psikhologicheskie faktory khronifikatsii insomnii: podkhod psikhologii telesnosti [Psychological factors of the chronicity of insomnia: an approach to the psychology of physicality]. *Vestnik YuUrGU. Seriya «Psikhologiya»* [Bulletin of the South Ural State University. Series "Psychology"], 2017, vol. 10, no. 4, pp. 94–102.
19. Rachina S. A., Rachin A. P. Valeriana, melissa i myata v terapii trevozhnykh rasstroystv i narusheniy sna: obzor klinicheskikh issledovaniy [Valerian, melissa and mint in the treatment of anxiety disorders and sleep disorders: a review of clinical researches]. *Lechashchiy vrach* [Attending doctor], 2016, no. 06, pp. 61–64.
20. Sokolova L. P., Kislyy N. D. Narusheniya sna u pozhilykh: osobennosti terapii [Sleep disorders in the elderly: features therapy]. *Consilium Medicum* [Consilium Medicum], 2007, vol. 9, no. 2, pp. 133–137.
21. Sychev D. A., Sosnovskiy E. E., Orekhov R. E., Bordovskiy S. P. Sovremennyye metody bor'by s polipragmaziey u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Modern methods of combating polypharmacy in elderly and senile patients]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review], 2016, no. 2, pp. 13–21.
22. Ancoli-Israel S., Krystal A. D., McCall W. V., Schaefer K., Wilson A., Claus R., Rubens R., Roth T. 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, no. 2, pp. 225–234.
23. Brasure M., MacDonald R., Fuchs E., Nelson V. A., Kane R. A., Shippee T., Fink H. A., Sylvanus T., Ouellette J., Butler M., Kane R. L. Management of insomnia disorder. *Effective Health Care Program*, 2016, vol. 16, no. 15, pp. 2–11.
24. Doris S. F., Shamay S. M., Diana T. F., Kai C. C., Parco M. F., Lisa P. L. The effects of an activity-based lifestyle intervention on moderate sleep complaints among older adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2018, vol. 19, no. 69, pp. 2–11.
25. Fick D., Semla T., Beizer J., Brandt N., Dombrowski R., DuBeau C. E., Flanagan N., Hanlon J., Hollmann P., Linnebur S., Nau D., Rehm B., Sandhu S., Steinman M. American Geriatrics Society Updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *American Geriatrics Society*, 2012, vol. 60, no. 4, pp. 616–631.
26. Griend V. J. P., Anderson S. L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 2012, vol. 52, no. 6, pp. 210–219.
27. Grossman E., Zisapel N., Laudon M. Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Vascular Health and Risk Management*, 2011, no. 7, pp. 577–584.
28. Landolt H. P., Holst S. C., Valomon A. Clinical and Experimental Human Sleep-Wake Pharmacogenetics. *Neurobiology and Pharmacology*, 2018, vol. 253, pp. 207–226.
29. Michelson D., Snyder E., Paradis E., Chengan-Liu M., Snavely D. B., Hutzelmann J., Walsh J. K., Krystal A. D., Benca R. M., Cohn M., Lines C., Roth T., Herring W. J. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.*, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 461–471.
30. Möhler H., Fritschy J. M., Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002, vol. 300, no. 1, pp. 2–8.
31. Pillai V., Roth T., Roehrs T., Kenneth M., Edward L. P., Christopher L. D. Effectiveness of benzodiazepine receptor agonists in the treatment of insomnia: an examination of response and remission rates. *Sleep*, 2017, vol. 4, no. 2, pp. 1–10.

32. Randall S., Roehrs T. A., Roth T. Efficacy of eight months of nightly zolpidem: a prospective placebo-controlled study. *Sleep*, 2012, vol. 35, no. 11, pp. 1551–1557.
33. Riemann D., Nissen C., Palagini L., Andreas O., Michael L.P., Spiegelhalder K. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *The Lancet Neurology*, 2015, vol. 14, no. 5, pp. 547–558.
34. Sateia M. J., Buysse D. J., Krystal A. D., Heald J. L. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med.*, 2017, vol. 13 (2), pp. 307–349.
35. Schadeck B., Chelly M., Amsellem D., Cohen A., Peraudeau P., Scheck F. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia a placebo-controlled study. *La Semaine des hopitaux de Paris.*, 1996, vol. 72, no. 13–14, pp. 428–439.
36. Smales E. T., Edwards B. A., Deyoung P. N., McSharry D. G., Wellman A., Velasquez A., Owens R., Orr J. E., Malhotra A. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 758–764.
37. Spielman, A., Caruso L., Glovinsky P. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinic of North America.*, 1987, vol. 10, no. 4, pp. 541–553.
38. Wilson, S. J., Nutt D. J., Alford C., Argyropoulos S. V., Baldwin D. S., Bateson A. N., Britton T. C., Crowe C., Dijk D. J., Espie C. A., Gringras P., Hajak G., Idzikowski C., Krystal A. D., Nash J. R., Selsick H., Sharpley A. L., Wade A. G. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J. Psychopharmacol.*, 2010, vol. 24, no. 11, pp. 1577–1601.