

Снотворные средства: проблемы и достижения

Е.О.Борисова

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Трудности при засыпании, частые пробуждения среди ночи, неудовлетворенность коротким сном с невозможностью заснуть снова являются отнюдь не редкими жалобами больных на приеме врача-терапевта. Тем не менее, имеется немало свидетельств того, что врачи общей практики недооценивают распространенность нарушений сна в популяции, и больные не получают необходимой помощи. Так, по данным немецких исследователей, врачи знали о нарушениях сна у своих больных только в 22% случаев умеренной и менее чем в 40% случаев тяжелой бессонницы [1]. Возможно, это отражает ситуацию, когда, с одной стороны, не все больные обращаются за помощью, с другой - врачи не всегда склонны активно выявлять нарушения сна у своих пациентов. Наряду с этим имеется мнение о том, что врачи злоупотребляют назначением снотворных средств, выписывая их или без достаточных оснований или на неоправданно долгий срок [2]. В связи с этим выработаны рекомендации по количеству и продолжительности приема снотворных, призванные ограничить использование этих препаратов как средств, потенциально способных вызывать привыкание. Таким образом, складывается ситуация, когда объективно существует потребность в более широком назначении снотворных средств, однако ее удовлетворение не является достаточно безопасным. Разрешение этой проблемы лежит в области разработки таких препаратов, которые имели бы более выгодное соотношение между выраженностю терапевтического эффекта и риском развития нежелательных реакций.

В настоящее время имеющиеся в распоряжении врачей снотворные средства представлены в основном бензодиазепиновыми производными, некоторыми антигистаминовыми средствами и новыми препаратами небензодиазепинового ряда. Барбитураты, некогда занимавшие центральное место в лечении бессонницы, утратили свое значение как препараты широкого применения. Барбитураты и сейчас остаются самыми мощными снотворными средствами, но одновременно и самыми опасными. Их применение связано с быстрым развитием толерантности к снотворному эффекту, с выраженным эффектом последействия, ранним формированием психической и физической зависимости, тяжелым синдромом отмены, высоким риском серьезных побочных явлений, жизни угрожающими последствиями передозировки и широким спектром лекарственного взаимодействия. Такой диапазон фармакологических проблем обусловлен особенностями механизма действия этих препаратов. Барбитураты способны напрямую, без участия γ -аминомасляной кислоты – естественного тормозного медиатора ЦНС, воздействовать

на различные типы ГАМК-А рецепторного комплекса, вызывая в нем конформационные изменения, которые приводят к торможению функции нервных клеток. Различные типы ГАМК-А рецепторов (Ω -1, Ω -2 и Ω -3) представлены во многих структурах ЦНС: в лимбической системе, гипокампе, в ретикулярной формации ствола мозга и других. Подавление нейрональной активности этих структур обеспечивает развитие седативного, снотворного, миорелаксирующего, транквилизирующего, противосудорожного действия, а также формирование основных нежелательных явлений, связанных с терапией. Мощное, но неселективное действие барбитуратов смешает соотношение «польза/риска» этих препаратов в сторону последнего.

Поэтому введение в практику препаратов группы снотворных бензодиазепинов явилось прогрессивным шагом. Бензодиазепиновые снотворные также не являются селективными препаратами и способны стимулировать все подтипы ГАМК-А рецепторов. Однако в отличие от барбитуратов они оказывают свои эффекты только через γ -аминомасляную кислоту, усиливая её физиологическое действие. Поэтому, несмотря на принципиально тот же спектр фармакологических эффектов, частота и выраженность нежелательных реакций бензодиазепиновых снотворных значительно меньше, чем у барбитуратов. Так, тяжелые формы синдрома отмены наблюдаются очень редко. Чаще встречаются легкие проявления, возникающие главным образом при резком прекращении приема препарата. Могут наблюдаться возвратная (ребаундная) бессонница и неприятные сновидения, выраженные, впрочем, сильнее, чем исходное состояние. В легких случаях продолжительность возвратных симптомов обычно колеблется от 1-2 дней до 1-2 недель в зависимости от продолжительности действия принимаемого препарата. В более редких случаях синдром отмены кроме возвратной бессонницы может включать жалобы на плохое настроение, раздражительность, головокружение, трепор, отсутствие аппетита. Существует предположение, что некоторые люди продолжают прием снотворных не столько для улучшения качества сна, сколько для того, чтобы избежать неприятных последствий, связанных с их отменой [2]. Известно, что вероятность развития зависимости и синдрома отмены тем меньше, чем ниже доза и короче период непрерывного лечения, а также чем больше период полуыведения используемого препарата. Бензодиазепины по праву считаются относительно безопасными средствами, так как даже очень высокие дозы редко способны вызвать фатальный исход. Тяжелое состояние вплоть до смерти возможно при сочетанном применении бензодиазепинов с алкоголем или другими

Таблица 1.

Период полувыведения различных бензодиазепинов

ПРЕПАРАТЫ С КОРОТКИМ $T_{1/2}$, ч	ПРЕПАРАТЫ СО СРЕДНИМ $T_{1/2}$, ч	С ДЛИННЫМ $T_{1/2}$, ч
МИДАЗОЛАМ 1,5-3,5	ТЕМАЗЕПАМ 8-12	ФЛУНИТРАЗЕПАМ 20-30
ТРИАЗОЛАМ 1,5-5,0	ЛОРАЗЕПАМ 10-20	НИТРАЗЕПАМ 18-34
БРОТИЗОЛАМ 5,0	ЭСТАЗОЛАМ 15-18	ФЛУРАЗЕПАМ 72-150

средствами, подавляющими ЦНС.

Бензодиазепины, вызывающие снотворный эффект, имеют некоторые различия в характере своего действия. Однако пригодность препаратов для применения в различных клинических ситуациях определяется не столько фармакодинамическими, сколько фармакокинетическими особенностями. По этой причине классификация препаратов строится по продолжительности периода полувыведения препаратов из плазмы крови ($T_{1/2}$). Выделяют препараты с коротким, средним и длинным $T_{1/2}$.

Несмотря на то, что риск развития тяжелых побочных явлений при приеме бензодиазепиновых снотворных невелик, лечение этими средствами часто сопровождается нарушением самочувствия в дневное время, которое может проявляться головокружением, вялостью, разбитостью, увеличением времени психомоторных реакций, снижением концентрации внимания, двигательной дискоординацией и дезориентацией. Эти симптомы отражают седативный эффект препаратов, а степень его выраженности зависит от принятой дозы. Познавательные процессы страдают меньше, чем двигательные функции. Сохранение остаточных (резидуальных) эффектов седации в первые часы после пробуждения является нежелательным, поскольку они не только ухудшают самочувствие человека, но и в значительной мере могут повлиять на способность к вождению автомобиля и другие психомоторные навыки. Эти изменения не являются явными, и большая часть людей склонна недооценивать степень их нарушения, что часто отражается в тестах субъективной оценки состояния. Однако исследования показывают, что употребление бензодиазепиновых снотворных статистически значимо связано с частотой госпитализаций в связи с дорожными происшествиями [3]. Продолжительность и выраженность постсомнических явлений седации зависят от длительности периода полувыведения препаратов. Бензодиазепины с коротким $T_{1/2}$ более безопасны, т.к. к концу ночи их концентрации успевают снизиться до клинически незначимых величин. Поскольку выраженность седативного эффекта зависит от дозы, любой препарат группы бензодиазепинов, принятый в достаточно высоких дозах, может вызвать остаточные явления и повлиять на дневную деятельность и самочувствие человека вне зависимости от периода полувыведения. У пожилых больных, особенно с имеющимся когнитивным дефицитом (нарушением процессов восприятия, понимания, суждения, мотивации и др.), постсомнические неблагоприятные реакции снотворных могут быть выражены значительно больше и проявляться не только двигательны-

ми нарушениями и снижением внимания, но и дезориентацией в пространстве и времени, состоянием замешательства, неадекватностью реакций на внешние события, неуравновешенностью. Большая выраженность остаточных явлений у пожилых связана как с накоплением длительно действующих бензодиазепинов в организме, так и с имеющимися возрастными и патологическими нарушениями мыслительных и двигательных функций.

При регулярном приеме выраженность постсомнических нарушений снижается, что связывают с развитием толерантности к седативному эффекту бензодиазепинов. Хотя некоторые субъективные нарушения проходят, по утверждениям больных, уже через несколько дней, нарушения психомоторных функций могут сохраняться значительно дольше. Толерантность развивается и к снотворному эффекту препаратов. Показано, что короткодействующие бензодиазепины могут терять свой снотворный эффект в течение 3-14 дней регулярного приема [4]. Эффект длительно действующих препаратов может наблюдаться до 4 недель с уменьшением его выраженности к концу этого срока.

Ни одно из проведенных исследований не подтвердило наличие снотворного эффекта бензодиазепинов более чем в течение 12 недель [5].

Исходя из указанных особенностей, официальные рекомендации по приему снотворных сводятся к тому, что лечение лучше проводить в минимально эффективных дозах сроком не более 3-4 недель. Желательно назначать снотворные в прерывистом режиме, например через день, через 2 дня на 3-й, только на выходные и т.д. В любом случае с больным надо проводить беседу, чтобы он ясно осознавал, что лечение снотворными несет в себе риск развития зависимости, а препараты влияют только на симптомы, но не на причины заболевания.

Бензодиазепины безусловно показаны для симптоматического улучшения сна при эпизодической и кратковременной бессоннице, которая, как правило, продолжается от 1 до 3 недель, так как обычно бывает связана с психотравмирующей ситуацией, острота которой со временем снижается. Однако они не рекомендуются для постоянного лечения хронических нарушений сна, которые часто связаны с психическими или соматическими заболеваниями. Большую проблему также представляет практическое лечение хронической бессонницы, особенно у людей пожилого возраста. Известно, что с возрастом отмечаются характерные изменения продолжительности и структуры сна. Значительно сокращается фаза медленного сна, особенно 4-я стадия, несколько в меньшей степени

уменьшается фаза быстрого сна. Отмечаются частые не-последовательные смены фаз сна, примерно на 20% увеличивается частота пробуждений в течение ночи. Время засыпания удлиняется. Сон становится поверхностным прерывистым, часто с ранним утренним пробуждением, что в целом приводит к значительному сокращению общей продолжительности сна и вызывает чувство недовольственности [6]. Поэтому не удивительно, что среди тех, кто принимает снотворные, большая часть относится к людям пожилого возраста. Однако именно у них частота развития неблагоприятных реакций выше, а значит и проблем в лечении больше, чем в других возрастных группах. Прием бензодиазепиновых производных короткого действия ($T_{1/2}$ менее 6 ч) чреват развитием утренней (ребаундной) бессонницы, повышением возбудимости и тревоги в дневное время. С приемом снотворных препаратов длительного действия ($T_{1/2}$ более 24 ч) связывают повышение травматизма в результате падений [7], так как у стариков остаточные эффекты седации и эффекты кумуляции проявляются ярче и сохраняются дольше. Необходимо помнить, что все снотворные могут ухудшать состояние пожилых при наличии у них заболеваний, связанных с функциональным или органическим нарушением когнитивных функций. Удлинение времени элиминации, наблюдаемое у пожилых, может приводить к накоплению снотворных препаратов в организме и развитию зависимости и синдрома отмены при приеме даже обычных терапевтических доз. У пожилых больных необходимо также иметь в виду возможность непредвиденной отмены снотворного при экстренной госпитализации и наложения симптоматики синдрома отмены (тревога, тревор, снижение концентрации внимания, судороги, не-произвольные движения, тошнота, рвота) на проявления другого заболевания. Назначение бензодиазепинов пожилым больным с явлениями деменции может иметь непредсказуемые результаты. Препараты могут усилить неадекватные реакции таких больных на внешние раздражители, вызвать возбуждение и потерю памяти [5].

Несмотря на серьёзные недостатки препаратов бензодиазепинового ряда доступные альтернативы немногочисленны. Снотворным эффектом обладают малые дозы седативных антидепрессантов, таких как амитриптилин, доксепин или тразодон. Небольшие дозы этих препаратов обычно хорошо переносятся молодыми, но с большей вероятностью могут вызвать антихолинэргические неблагоприятные реакции у пожилых пациентов. Антигистаминовые снотворные, такие как дифенгидрамин (димедрол) и доксилафин (донормил), могут сохранять свой эффект в течение 1 недели [5]. Для них также характерны антихолинэргические неблагоприятные реакции (сухость во рту, нарушение аккомодации, запор, задержка мочеиспускания), а при превышении дозы могут спровоцировать делирий у стариков. Антигистаминные препараты обычно являются составной частью безрецептурных снотворных средств, однако они менее эффективны, чем бензодиазепины.

Еще одной проблемой является длительность приема снотворных. Официальные рекомендации ограничивают прием любых снотворных средств сроком не более 4 недель. На практике эти препараты используются в тек-

чение значительно более длительного времени. Так, во Франции число больных, использующих снотворные 6 и более месяцев, превышает 80%. Среди них 30,9% принимают снотворные более 5 лет [8]. В Германии доля больных, принимающих снотворные более 5 лет, среди всех использующих снотворные средства в течение длительного времени составляет две трети [9]. Продолжительность регулярного приема снотворных имеет тенденцию увеличиваться с возрастом. В Великобритании 73% пожилых больных принимают снотворные больше 1 года, 25% больных – более 10 лет [10]. Таким образом, можно считать, что постоянный, в течение нескольких лет, прием снотворных, в том числе среди больных пожилого возраста, является больше правилом, чем исключением. И это при том, что по данным лабораторий изучения сна большинство снотворных теряет свой эффект через 3–14 дней постоянного приема.

Такое противоречие между рекомендациями и сложившейся практикой не может не привлекать внимания. Вероятно, такое игнорирование рекомендаций обусловлено не столько скрытыми достоинствами этих средств, сколько отсутствием до недавнего времени достойных альтернатив. И если представить, что все рекомендации по ограничению использования бензодиазепиновых снотворных будут неукоснительно выполняться, это неминуемо вскрыло бы существующий медикаментозный дефицит, так как имеющиеся препараты не могут удовлетворять все потребности клиники, особенно у пожилых больных. Появление в последние 10 лет новых **не-бензодиазепиновых** снотворных предоставило практике новые возможности, которые, хочется надеяться, помогут исправить сложившуюся ситуацию.

В настоящее время группа современных снотворных или, как их еще называют, снотворных 3-го поколения представлена двумя препаратами: зопиклоном – производным циклопирролона и золпидемом – производным имидазопиридина. В отличие от бензодиазепиновых снотворных, которые стимулируют все 3 подтипа омега рецепторов, золпидем является преимущественно Ω -1 селективным стимулятором, а зопиклон занимает промежуточное положение, связываясь с Ω -1 и Ω -2 рецепторами [11, 12]. Именно эти особенности механизма действия определяют фармакодинамический спектр терапевтических и неблагоприятных реакций этих препаратов. По всей видимости, снотворное и, возможно, седативное действие обусловлены воздействием на Ω -1 рецепторы, и их селективная стимуляция позволяет получить эти эффекты, так сказать, в “чистом виде” без сопровождения других, в основном нежелательных, явлений, осложняющих лечение бензодиазепиновыми снотворными. Наибольшей селективностью обладает золпидем, что и определяет особый интерес к этому препарату. Необходимо отметить, что способность золпидема связываться только с Ω -1 рецепторами не является абсолютной, но рассматривается как его отличительная фармакологическая особенность, наделяющая его определенными преимуществами перед другими, менее селективными препаратами.

При оценке практической значимости вновь появляющиеся препараты принято сравнивать с гипотетичес-

Изменение структуры сна

Таблица 2.

ПАРАМЕТРЫ	СТРУКТУРА СНА			
	В НОРМЕ	У ПОЖИЛЫХ	БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ	ЗОЛПИДЕМ
Время засыпания	До 15 мин	Удлиняется	Укорачивают	Укорачивает
Дремота (стадия 1)	5%	Удлиняется	Удлиняют	Мало влияет
Легкий сон (стадия 2)	45%	Мало меняется	Удлиняют	Мало влияет
Глубокий сон (стадии 3+4)	25%	Значительно укорачивается	Значительно укорачивают	Удлиняет
Быстрый сон (REM-фаза)	25%	Укорачивается	Уменьшают продолжительность	Мало влияет
Общее время сна	Малая	Возрастает на 5-20%	Уменьшают	Уменьшает
Частота пробуждений	Через 6-9 ч	Сокращается	Увеличивают	Увеличивает

ким идеальным сноторвным, которое должно обладать следующими свойствами: эффективно контролировать симптомы инсомнии, не ухудшать дневное самочувствие, психомоторные реакции и память, не вызывать возвратной бессонницы, иметь отличную переносимость и безопасность. Результаты многих исследований показали, что золпидем в большей степени, чем другие препараты, отвечает этим требованиям.

Благодаря высокой селективности золпидем в рекомендуемой терапевтической дозе 5-10 мг на ночь проявляет очень слабую анксиолитическую, противосудорожную и миорелаксирующую активность, являясь исключительно седативно-сноторвым средством [13]. Отсутствие миорелаксирующего эффекта является важным достоинством препарата, так как дает возможность назначать золпидем у физически ослабленных больных.

Сноторвный эффект золпидема проявляется в облегчении засыпания, уменьшении частоты ночных пробуждений и удлинении продолжительности сна. В отличие от бензодиазепиновых сноторвных золпидем не нарушает структуру сна [14,15,16]. Золпидем может удлинять 3-ю и 4-ю стадии глубокого сна в ранниеочные часы с сопутствующим этому подавлением REM-сна. Во второй половине ночи наблюдается тенденция к компенсаторному увеличению быстрой фазы сна. Эти изменения больше выражены в начале лечения и направлены на восстановление нормальных соотношений фаз и стадий сна.

Золпидем способен замедлять циклическую смену фаз сна (медленный-быстрый), что связывают с чувством субъективного удовлетворения качеством сна. Хотя точно еще не известно, как нарушение структуры сна влияет на состояние здоровья и психические процессы, тем не менее, способность препарата сохранять её или максимально приближать к физиологической рассматривается как фундаментальное свойство идеального сноторвного.

При изучении новых сноторвных средств серьезное внимание уделяется оценке остаточных седативных эффектов и самочувствия больных на следующий день после приема препарата. Для контроля за выраженной психомоторных нарушений широко используются тесты реального и симулированного вождения автомобиля, тест на точность слежения, сохранение равновесия, тесты на внимание, бдительность, ясность сознания и другие. Оценка субъективного самочувствия проводится с помощью визуально-аналоговых шкал, опросников оценки

общего впечатления и некоторых других. Исследования показали, что золпидем оказывает минимальное действие на психомоторную активность и память. Наибольшие изменения этих параметров отмечены только в первые несколько часов после приема препарата, то есть на пике плазменной концентрации препарата, и не регистрируются через 6 ч и более [20,21]. Такая короткая продолжительность действия объясняется быстрой элиминацией препарата из организма и отсутствием активных метаболитов. В рекомендуемых дозах (5-10 мг) золпидем не снижает память, внимание и другие познавательные функции, не вызывает сонливости на следующее утро после приема и не нарушает психомоторную активность в период лечения [15,17,18,19,20]. Напротив, исследуемые отмечали повышение бодрости и активности в утренние часы, что связано с хорошим качеством сна. Вместе с тем необходимо учитывать принципиальную способность препарата вызывать седативный эффект. В этой связи не рекомендуется использовать золпидем с целью вызвать краткосрочный сон (на 2-4 ч) в случае, если при пробуждении человек должен включиться в активную деятельность, требующую внимания и точности движения, например, во время дежурств, при подъеме по тревоге, в период военных действий и тому подобное [22].

Золпидем не оказывает значимого влияния на функцию дыхания и не ухудшает состояние больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Однако есть данные о том, что препарат усиливает апноэ у больных, склонных к этому состоянию. Поэтому золпидем противопоказан для лечения бессонницы, вызванной обструктивным апноэ [23,24].

Важной особенностью золпидема является отсутствие развития привыкания к сноторвному эффекту препарата в течение длительного времени. Эта особенность выгодно отличает золпидем от традиционно использующихся сноторвных. По данным проведенных исследований золпидем сохраняет сноторвный эффект в течение 3, 6 месяцев, а по некоторым данным и в течение 1 года [25,26]. Возможно, золпидем может явиться безопасной альтернативой для тех больных, которые вынуждены длительно принимать сноторвные средства. В литературе имеются отдельные сообщения о развитии толерантности к золпидему при приеме препарата в недекватно высоких дозах в период от 2 месяцев до нескольких лет. Больные постепенно увеличивали дозы золпидема до 70-400 мг в день. Все они за исключением

одного имели депрессивные расстройства или нарушения личности [27,28].

В клинических исследованиях прекращение длительного приема золпидема не сопровождалось классическими проявлениями синдрома отмены, хотя было отмечено некоторое ухудшение сна в первую (но не в последующие) ночь после прекращения терапии [29]. Согласно имеющимся в настоящее время данным золпидем в рекомендованных дозах обладает низким риском развития зависимости и считается одним из самых безопасных снотворных.

Золпидем обладает выгодными фармакокинетическими характеристиками [30]. В терапевтическом интервале доз от 5 до 20 мг изменения плазменных концентраций носят линейный характер. Золпидем быстро всасывается при приеме внутрь. Его биодоступность составляет примерно 70%. Препарат не накапливается в организме при повторных приемах. Золпидем активно связывается с белками плазмы (92%). Объем распределения составляет 0,54 л/кг. Биотрансформация препарата происходит в печени под действием ферментов цитохрома P450, преимущественно изоферментом CYP3A4, с образованием 3 неактивных метаболитов. Экскреция препарата в виде метаболитов осуществляется желчью через кишечник и с мочой. Менее 1% всей дозы выводится с мочой в неизмененном виде. В очень незначительном количестве (0,02% от принятой дозы) золпидем способен секретироваться в грудное молоко. Препарат относится к короткодействующим средствам. Среднее время полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 2,5 ч. У некоторых категорий больных наблюдаются определенные изменения фармакокинетических показателей золпидема. Так, у больных старше 70 лет и в большей степени у больных, страдающих циррозом печени, отмечается снижение элиминации препарата и повышение его концентрации в плазме крови. В связи с этим лечение этих групп больных рекомендуется начинать с дозы 5 мг/день. При хронической почечной недостаточности, как правило, нет необходимости в коррекции дозы, несмотря на небольшое повышение $T_{1/2}$ и объема распределения препарата, отмеченное при этом состоянии.

Золпидем хорошо переносится больными вне зависимости от возраста и пола. Частота неблагоприятных реакций составляет от 1-2% по данным научных исследований и до 8,9% по данным спонтанных отчетов врачей общей практики [32,33]. Наиболее частыми являются жалобы на головокружение, сонливость, усталость, тошноту. Реже регистрируются недостаточность снотворного эффекта и головная боль. Основное количество побочных явлений развивается в первые 1-2 недели лечения. Отмеченные побочные явления чаще наблюдались у больных с сопутствующими депрессивными расстройствами, а также при сочетанном применении золпидема с другими психотропными препаратами. Применение пожилыми больными золпидема в повышенных дозах может привести к увеличению частоты нежелательных реакций, а также появлению других, таких как падения, спутанность сознания, нарушение памяти.

В литературе имеются сообщения о более чем 300 случаях передозировки золпидема, принятого в дозе до 1400

мг, в среднем 190 мг [34]. Около половины больных принимало золпидем в сочетании с другими, преимущественно психотропными препаратами или алкоголем. Передозировка золпидемом не связана с развитием каких-либо специфических явлений. Основным симптомом является сонливость. Первая помощь при передозировке заключается в промывании желудка или введении активированного угля. При необходимости применяют антагонист бензодиазепиновых соединений – флумазенил.

Некоторые препараты, принятые совместно с золпидемом, могут вступать с ним в фармакодинамические или фармакокинетические взаимодействия [30,31]. Циметидин, хлорпромазин и имипрамин способны повышать седативный эффект золпидема несмотря на отсутствие фармакокинетических взаимодействий с ним. Рифампицин снижает концентрацию золпидема в плазме крови и, таким образом, уменьшает фармакодинамические эффекты препарата. Кетоконазол повышает $T_{1/2}$ золпидема и усиливает вызванные золпидемом нарушения психомоторной реакции. Флуконазол не влияет на фармакокинетику золпидема. Исследования на здоровых добровольцах не выявили значимого взаимодействия между флуоксетином, сертралином и золпидемом, однако в клинике имеются отдельные сообщения о возникновении галлюцинаций в результате возможного взаимодействия золпидема с такими антидепрессивными средствами, как сертралин, флуоксетин, дезипрамин, бупропион и венлафаксин. Поэтому при необходимости сочетанного применения золпидема с препаратами, обладающими депрессивным действием на ЦНС, рекомендуется снижать его дозу с целью профилактики возможных потенцирующих эффектов. У отдельных больных было отмечено повышение уровня протромбина при совместном применении золпидема и варфарина.

Исходя из фармакодинамических возможностей и фармакокинетических особенностей золпидем должен применяться непосредственно перед сном в дозе 10 мг, а при назначении его людям пожилого возраста или страдающим печеночной недостаточностью в дозе 5 мг. Каждый курс золпидема (как и других снотворных) не должен превышать 4 недель, однако, если врач считает необходимым, лечение можно продолжить через небольшой промежуток времени. Препарат противопоказан для лечения бессонницы у больных с тяжелой печеночной недостаточностью, ночным апноэ обструктивного генеза, острой дыхательной недостаточностью или угнетением дыхания. Больным, страдающим депрессией, золпидем следует назначать с осторожностью. Не рекомендуется назначать препарат во время беременности и кормления грудью, а также детям, поскольку нет полной информации об эффектах золпидема у этих категорий больных. Препарат хорошо переносится, характеризуется относительным отсутствием эффектов последействия, подавления памяти и других когнитивных функций, а также низким риском развития зависимости и синдрома отмены.

Таким образом, введение золпидема в клиническую практику можно считать важным достижением, способным значительно увеличить безопасность лечения нарушений сна, в том числе у пожилых больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hohagen F., Rink Kappler C. et al. Prevalence and treatment of insomnia in general practice : a longitudinal study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 242: 329-336
2. Morgan K. Hypnotics in the elderly: What cause for concern? *Drugs* 1990; 40:688-696
3. Neutel C. Risk of traffic accident injury after a prescription for a benzodiazepine. *Ann. Epidemiol.* 1995; 5:239-244
4. Committee on the review of medicine. Systematic review of the benzodiazepines. *British medical Journal* 1980; 1:910-912
5. Janicak Ph. Handbook of psychopharmacotherapy. Lippincott Williams&Wilkins 1999; 272
6. Концевой В.А., Яковлева О.Б. Расстройства сна в пожилом возрасте. Клин. Фарм. и терапия 1996,5(2),71-74
7. Ray W., Griffin M., Schaffner W., et al. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987; 316 (7): 363-369
8. Ohayon M. Epidemiological study on insomnia in the general population. *Sleep* 1996;19:7-15
9. Geiselman B., Linden M.: Prescription and intake patterns in long-term and ultra-long-term benzodiazepine treatment in primary care practice. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24:55-61
10. Morgan K., Dallsoo H., Ebrahim S. et al. Prevalence, frequency and duration of hypnotic drug use among the elderly living at home. *Br Med J* 1988; 296:601-602
11. Sanger D., Depoortere H. The pharmacology and mechanism of action of zolpidem. *CNS Drug Rev*1998; 4(4): 323-340
12. Perrault G., Morel E., Sanger D. et al. Differences in pharmacological profiles of a new generation of benzodiazepine and non-benzodiazepine hypnotics. *Eur J Pharmacol* 1990; 23;187:487-494
13. Langtry H.D., Benfield P. Zolpidem: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 40:291-313
14. Parrino L., Terzano M.G. Polysomnographic effects of hypnotic drugs: a review. *Psychopharmacology*1996; 126:1-16
15. Dujardin K., Guieu J.D., Leconte-Lambert C., et al. Comparison of the effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep structure and daytime cognitive functions: a study of untreated insomniacs. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 14-18
16. Terzano M.G., Parrino L., Bosseli M. et al. Sensitivity of cyclic alternating pattern to prolonged pharmacotherapy: a 5-week study evaluating zolpidem in insomniac patients. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20:447-454
17. Fleming J., Moldofsky H., Walsh J.K. et al. Comparison of the residual effects and efficacy of short term zolpidem, flurazepam and placebo in patient with chronic insomnia. *Clin Drug Invest* 1995; 9:303-313
18. Unden M., Schechter R.B. Next day effects after nighttime treatment with zolpidem: a review. *Eur Psychiatry* 1996;11(suppl 1): 21s-30s
19. Bocca M.L., Le Doze F., Etard O. et al. Residual effects of zolpidem 10 mg and zopiclon 7,5 mg versus flunitrazepam 1 mg and placebo on driving performance and ocular saccades. *Psychopharmacology* 1999; 143:373-379
20. Fairweather D.B., Kerr J.S., Hindmarch I. The effects of acute and repeated doses of zolpidem on subjective sleep, psychomotor performance and cognitive function in elderly volunteers. *Eur J Pharmacol* 1992; 43:597-601
21. Allain H., Patat A., Lieury A. et al. Comparative study of the effects of zopiclon (7,5 mg), zolpidem, flunitrazepam and a placebo on nocturnal cognitive performance in healthy subjects in relation to pharmacokinetics. *Eur Psychiatry* 1995;10(suppl 3): 129s-135s
22. Lader M.H., Hindmarch I. Memory, psychomotor and cognitive functions after treatment with zolpidem. In : Freeman H., Puech A.J., Roth T. eds. Zolpidem: an update of its pharmacological properties and therapeutic place in the management of insomnia. Elsevier, Paris, 1996:59-71
23. Quera-Salva M.A., McCann, Boudet J. et al. Effects of zolpidem on sleep architecture, night time ventilation, day time vigilance and performance in heavy snorers. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:539-543
24. Murciano D., Moreau J., Barthouil P. et al. Effects of repeated administration of zolpidem on sleep, diurnal and nocturnal respiratory function, vigilance, and physical performance in patients with COPD. *Chest* 1996; 110:1203-1211
25. Scharf B.M., Mendels J., Thorpy M. et al. Safety of long- term zolpidem treatment in patients with insomnia. *Curr Ther Res* 1994; 55:1101-1111
26. Sauvanet J.P., Maarek L., Roger M., et al. Open long term trials with zolpidem in insomnia. In: Sauvanet J.P., Langer S.Z., Morselli P.L. eds. Imidazopyridines in sleep disorders. New York: Raven Press, 1988,339-349
27. Buzo Sanchez L.G., Sanchez J.M., Lopez Moreno J.L. Dependence and tolerance with zolpidem Am J Health System Pharm 1996 Nov 1; 53: 2638.
28. Bottlander R., Schutz C., Muller H-J. et al. Zolpidem dependence in a patient with former polysubstance abuse. *Pharmacopsychiatry* 1997 May; 30: 108.
29. Elie R., Ruther E., Farr I. et al. Sleep latency in shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry* 1999 Aug; 60(8): 536-44.
30. Fraisse J., Garrigou-Gadenne D., Thenot J.P. Pharmacokinetic and metabolic profiles of zolpidem. In : Freeman H., Puech A.J., Roth T. eds. Zolpidem: an update of its pharmacological properties and therapeutic place in the management of insomnia. Elsevier, Paris, 1996:59-71
31. Holm K.J., Goa K.L. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. K.J. Holm, K.L. Goa. *Drugs*, 2000; 59(4): 865-889
32. Ganzoni E., Santoni J.Ph., Chevillard V. et al. Zolpidem in insomnia: a 3-year post-marketing surveillance study in Switzerland. *J Int Medical Research* 1995; 23: 61-73
33. Arbus L., Lavoisy J., Soubrane C. et al. Efficacy and safety of zolpidem 10 mg administered pro re nata (P.R.N.) in patients with chronic insomnia: a multicenter, placebo-controlled study. *Sleep Res Online* 1999; 2 Suppl. 1: 129.
34. Hajak G., Bandelow B. Safety and tolerance of zolpidem in the treatment of disturbed sleep: a post-marketing surveillance of 16 944 cases. *Int Clin Psychopharmacol* 1998 Jul; 13: 157-67
35. Garnier R., Guerault E., Muzard D. et al. Acute zolpidem poisoning – analysis of 344 cases. *Clin Toxicol* 1994; 32:391-404.