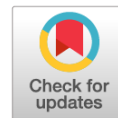


УДК 616.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF21179-89>

Научная статья



Современные представления о нарушениях сна и методах их коррекции

Н.О. Селизарова, С.М. Напалкова, Н.А. Анисимова, С.В. Оковитый

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

Систематизирована и представлена актуальная информация физиологии сна и патогенеза инсомнии, а также методы их коррекции. Дана классификация снотворных средств по химической структуре, перечислены требования к идеальному снотворному средству, приведены механизмы действия, побочные эффекты, показания к применению и особенности фармакокинетики отдельных представителей снотворных средств.

Ключевые слова: инсомния; снотворные средства; гамма-аминомасляная кислота; ГАМК_A-рецепторы; мелатонин; орексин.

Как цитировать:

Селизарова Н.О., Напалкова С.М., Анисимова Н.А., Оковитый С.В. Современные представления о нарушениях сна и методах их коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии 2023. Т. 21. № 1. С. 79–89. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF21179-89>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF21179-89>

Research Article

Modern concepts about sleep disorders and methods of their correction

Natalia O. Selizarova, Svetlana M. Napalkova, Natalia A. Anisimova, Sergey V. Okovityi

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

Modern ideas about the physiology of sleep and the pathogenesis of insomnia, as well as methods for its correction are presented. The classification of hypnotics by chemical structure, requirements for an ideal hypnotic, mechanisms of action, side effects, indications for use and features of the pharmacokinetics of individual representatives of hypnotics are given.

Keywords: insomnia; hypnotic drugs; gamma-aminobutyric acid; GABA-receptors; melatonin; orexin.

To cite this article:

Selizarova NO, Napalkova SM, Anisimova NA, Okovityi SV. Modern concepts about sleep disorders and methods of their correction. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2023;21(1):79–89. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF21179-89>

Received: 12.02.2023

Accepted: 21.03.2023

Published: 31.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Сон — это особое генетически детерминированное состояние организма человека и теплокровных животных, характеризующееся закономерной последовательной сменой определенных полиграфических картин в виде циклов, фаз и стадий [1]. Сон — жизненная потребность организма, недостаток сна ухудшает качество жизни и утяжеляет течение соматических заболеваний.

Снотворные средства — это лекарственные вещества, способствующие засыпанию (инициации сна), поддержанию сна, нормализующие его глубину и длительность.

ФИЗИОЛОГИЯ СНА

Электроэнцефалографический анализ ночного сна позволяет выделить цикличность пяти стадий (рис. 1). Первые четыре стадии относятся к медленной фазе сна (ФМС), или ортодоксальному сну. Первая стадия — стадия засыпания, дремоты (5–10 % продолжительности сна) — является переходной от состояния бодрствования ко сну. Вторая стадия — стадия «сонных веретен» (40–50 %). Третья (12–15 %) и четвертая (8–12 %) стадии носят название «дельта-стадии» и составляют основу медленного сна (дельта-сон). Продолжительность медленного сна составляет 75–80 % общего времени сна. Во время медленного сна повышается образование макроэргических соединений, осуществляется синтез пептидов и нуклеиновых кислот, усиливается секреция соматотропного гормона, пролактина, мелатонина, активизируются процессы регенерации. Недостаток медленного сна приводит к усталости, апатии, снижению работоспособности [1, 2].

Пятая стадия — быстрая фаза сна (ФБС), или парадоксальный сон, продолжительность которого 15–25 %, характеризуется высокой активностью мозга на фоне полной релаксации мышечного тонуса, но при этом глазные яблоки под сомкнутыми веками совершают быстрые движения. В эту стадию снятся сны, наблюдается активация вегетативной нервной системы, сопровождающейся изменением, а иногда и нарушением артериального давления, сердечного ритма, дыхания. Основная функция ФБС состоит в переработке информации и построении программы поведения. Недостаток быстрого сна приводит

к нарушению краткосрочной памяти, повышению возбудимости, неврозам, полное лишение приводит к нарушению психики через 2–3 дня.

Физиологический сон состоит из 4–6 циклов по 60–100 мин. Он начинается фазой медленного сна (50–70 мин) и сменяется на 10–20 мин фазой быстрого сна и т. д.

Ортодоксальная и парадоксальная фазы сна необходимы для полноценного отдыха. Длительные нарушения в течение каждой из этих фаз неблагоприятно отражаются на состоянии организма (возникают поведенческие, психические расстройства). Физиологическим минимумом ночного сна является 5-часовой сон.

В регуляции цикла «сон – бодрствование» задействованы многие структуры мозга и биологически активные вещества (рис. 2, 3):

- возбуждающие медиаторы — гистамин, серотонин, норадреналин, дофамин, ацетилхолин, глутамат;
- тормозные медиаторы и пептиды — гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), галанин, меланин-концентрирующий гормон;
- переключатель сна и бодрствования состоит из tuberomammillary ядра гипоталамуса (ТМЯ), поддерживающего бодрствование, и из вентролатерального ядра преоптической области гипоталамуса, инициирующего сон;
- регулятор переключателя сна и бодрствования состоит из супрахиазматического ядра (СЗЯ) гипоталамуса, инициирующего сон, и из орексиновых нейронов латерального гипоталамуса, активирующих бодрствование.

Основное регулирующее звено цикла «сон – бодрствование» — это циркадный ритм (внутренние биологические часы). Функционирование этих часов зависит от времени суток (день, ночь) и активации рецепторов мелатонина в СЗЯ гипоталамуса. В течение светлого времени свет попадает на сетчатку глаза и эта информация передается по ретиногипоталамическому тракту в СЗЯ гипоталамуса (рис. 2). Здесь локализуются мелатониновые рецепторы, количество которых уменьшается в светлое время суток. Одновременно свет подавляет и секрецию мелатонина эпифизом [1, 3, 4].

Гистаминергические нейроны, локализованные в ТМЯ гипоталамуса, играют ключевую роль в поддержании

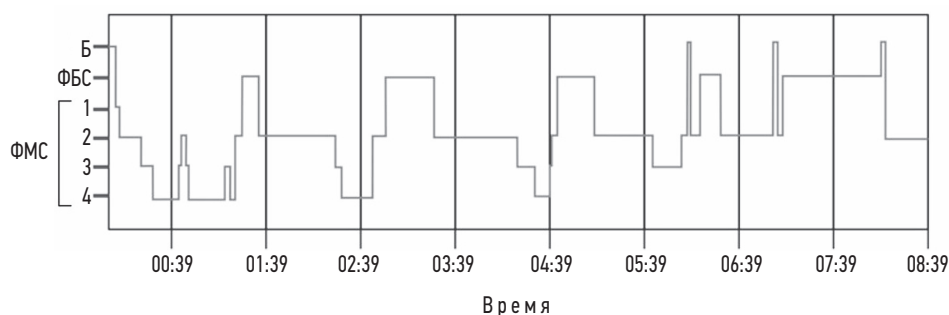


Рис. 1. Пример гипнограммы сна здорового человека среднего возраста. Б — бодрствование; ФБС — фаза быстрого сна; ФМС — фаза медленного сна; 1–4 — стадии медленного сна

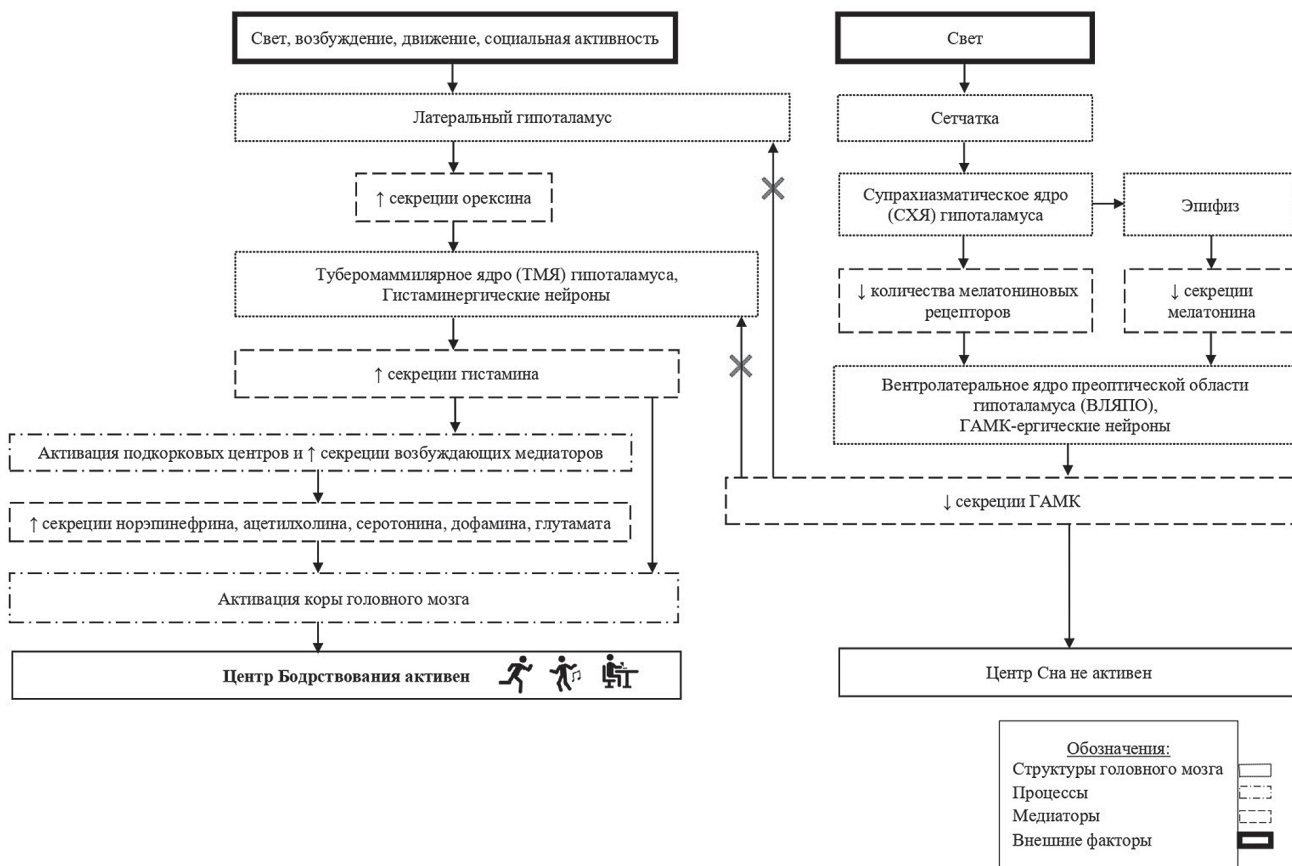


Рис. 2. Бодрствование (регуляция цикла «сон – бодрствование»)

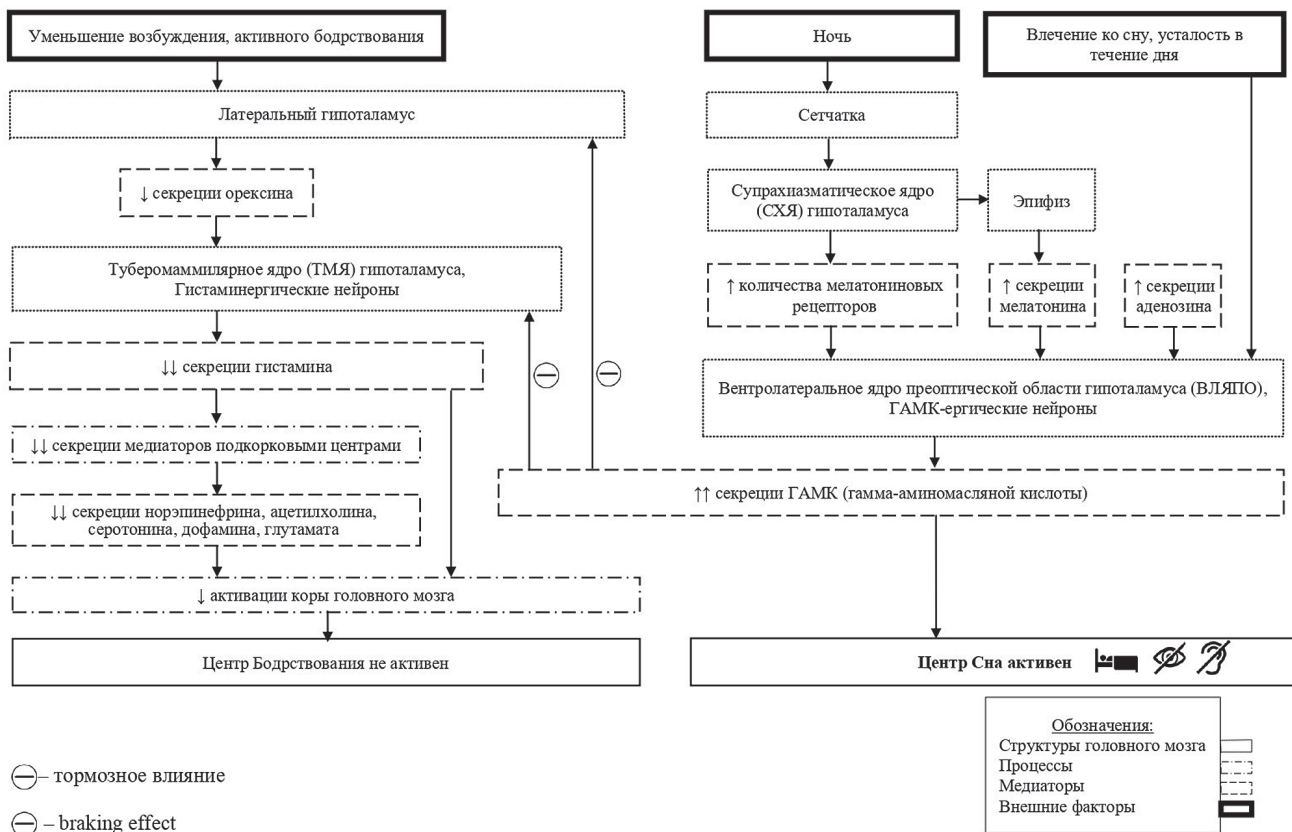


Рис. 3. Сон (регуляция цикла «сон – бодрствование»)

уровня бодрствования, формируя потенциалы действия с высокой частотой. Эти нейроны имеют связь практически со всеми структурами мозга (кора, нейрогипофиз, средний мозг, гиппокамп, миндалина, спинной мозг и др.). При уменьшении их активности снижается уровень бодрствования и наступает физиологический сон. Частота активации нейронов во время медленной фазы сна падает, полностью подавляясь во время быстрого сна.

В латеральной области гипоталамуса локализуются нейроны, продуцирующие нейропептиды орексины. Воздействуя на орексиновые рецепторы гистаминергических нейронов в ТМЯ гипоталамуса, они усиливают бодрствование. Разработаны антагонисты орексиновых рецепторов (суворексант), обладающие снотворным и седативным действием.

Ночью усиливается секреция мелатонина и увеличивается количество мелатониновых рецепторов. Активация мелатониновых MT_2 -рецепторов способствует увеличению продукции ГАМК нейронами вентролатерального ядра преоптической области гипоталамуса (рис. 3). ГАМК — главный медиатор торможения в центральной нервной системе, поэтому основной терапевтической мишенью для снотворных средств является ГАМК_A-рецептор (точнее, его $\alpha 1$ -субъединица) [4].

Кроме того, в результате длительного бодрствования в мозге увеличивается концентрация аденозина, и вызванные им метаболические изменения приводят к развитию сонливости и нарастающему желанию заснуть. Предполагают, что аденозин может ингибировать активность нейронов, отвечающих за бодрствование (например, холинергических нейронов в базальных отделах переднего мозга).

НАРУШЕНИЯ СНА

При нарушении сна возникает бессонница (инсомния). Это не только медицинская, но и социальная проблема. Распространенность хронической инсомнии в общей популяции примерно 10 %, а переходящие расстройства сна встречаются у 30–35 %. У женщин хроническая инсомния отмечается в 1,5 раза чаще, чем у мужчин [2, 5].

Инсомния — это расстройство сна, характеризующееся повторяющимися трудностями при засыпании, ночными пробуждениями с последующей неспособностью заснуть, несмотря на наличие достаточного времени и условий для него, а также вялостью, сонливостью [6].

В современных моделях бессонницы большое значение придается гиперактивации (гипервозбудимости), а также нарушению циркадного ритма «сон – бодрствование». Одной из ключевых моделей бессонницы остается модель «4П», предложенная в 1987 г. А. Шпильманом и впоследствии модифицированная (рис. 4). Клинически инсомнии могут проявляться в виде изолированного нарушения процесса засыпания (пресомнические расстройства), нарушение поддержания сна (интрасомнические

расстройства), нарушения завершения сна (постсомнические расстройства) или их комбинаций [7–11].

СНОТВОРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Современная классификация снотворных препаратов включает бензодиазепиновые производные, «Z-препараты» (получившие название по первой букве названия действующего вещества — залеплон, золпидем и зопиклон), этаноламины и мелатонин (рис. 5). За рубежом зарегистрирован антагонист орексиновых рецепторов — суворексант [5, 12].

«Идеальный» снотворный препарат должен удовлетворять следующим требованиям [13]:

- эффективность при пероральном приеме;
- сон на фоне применения снотворного препарата должен быть приближен к физиологическому сну;
- средний период полувыведения;
- отсутствие феномена «последствия» (дневная сонливость, разбитость, вялость, головные боли, уменьшение работоспособности, снижение концентрации внимания);
- отсутствие синдрома «отдачи» (частые пробуждения, устрашающие сновидения, раздражительность, быстрая утомляемость);
- отсутствие феноменов привыкания и лекарственной зависимости;
- минимальное количество побочных эффектов.

Одним из важнейших показателей для снотворных лекарственных средств является $T_{1/2}$, так как от него напрямую зависит не только основной эффект — качество ночного сна (профиль эффективности), особенности использования при инсомниях, — но и развитие феномена «последствия» (профиль безопасности). Снотворные средства с ультракоротким $T_{1/2}$ (до 1 ч — залеплон, мелатонин) могут прекращать свое действие раньше, чем наступает время для пробуждения, в результате не происходит поддержание сна, их используют только при трудностях засыпания [4].

Снотворные средства с коротким $T_{1/2}$ (1–5 ч — зопиклон, золпидем) быстро вызывают засыпание, но их концентрации в крови при пробуждении недостаточны для развития последствия. Снотворные средства с длительным $T_{1/2}$ (>8 ч — доксиламин, нитразепам) могут продолжать свое действие после пробуждения, что приводит к дневной сонливости, седации, нарушению концентрации внимания.

Бензодиазепины

В 1960 г. на фармацевтическом рынке появились бензодиазепины, совершившие революцию в лечении тревожных расстройств и бессонницы. На сегодняшний день, среди этих препаратов в качестве снотворного средства в Российской Федерации зарегистрирован только *нитразепам*.



Рис. 4. Патогенез бессонницы (инсомнии)

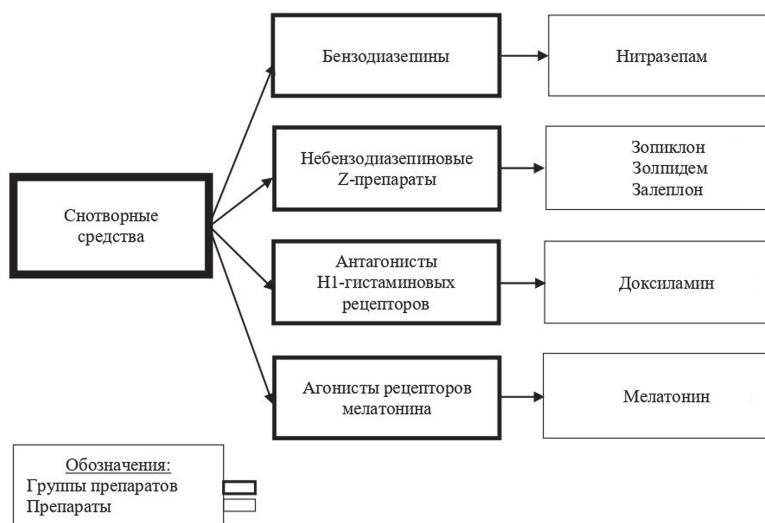


Рис. 5. Классификация снотворных средств

Снотворный и седативный механизм действия бензодиазепинов обусловлен их взаимодействием с $\alpha 1$ -субъединицей ГАМК_A-рецепторов, что приводит к увеличению частоты открытия хлорного канала, поступлению ионов хлора в нейроны и развитию гиперполяризации их мембраны. При этом снижается реактивность нейронов и возникает торможение проведения нервных импульсов (рис. 6) [4, 11, 12, 14].

Анксиолитический и миорелаксирующий эффекты, обусловленные взаимодействием препарата с другими субъединицами ГАМК_A-рецептора, могут быть также полезны при инсомнии, например на фоне тревоги или боли.

Влияние бензодиазепинов на структуру сна характеризуется сокращением латентного периода сна, увеличением длительности 2-й стадии фазы медленного сна при определенном уменьшении 3–4-й стадии и продолжительности фазы быстрого сна.

Препарат эффективен для устранения проблем с засыпанием, при прерывистом сне и при раннем пробуждении. Однако у части пациентов, принимающих бензодиазепины, не возникает ощущения полноценного сна, и они продолжают жаловаться на бессонницу, увеличивая дозу снотворного. Систематическое применение снотворных веществ бензодиазепинового ряда приводит к повышению содержания ГАМК в ретикулярной формации моста

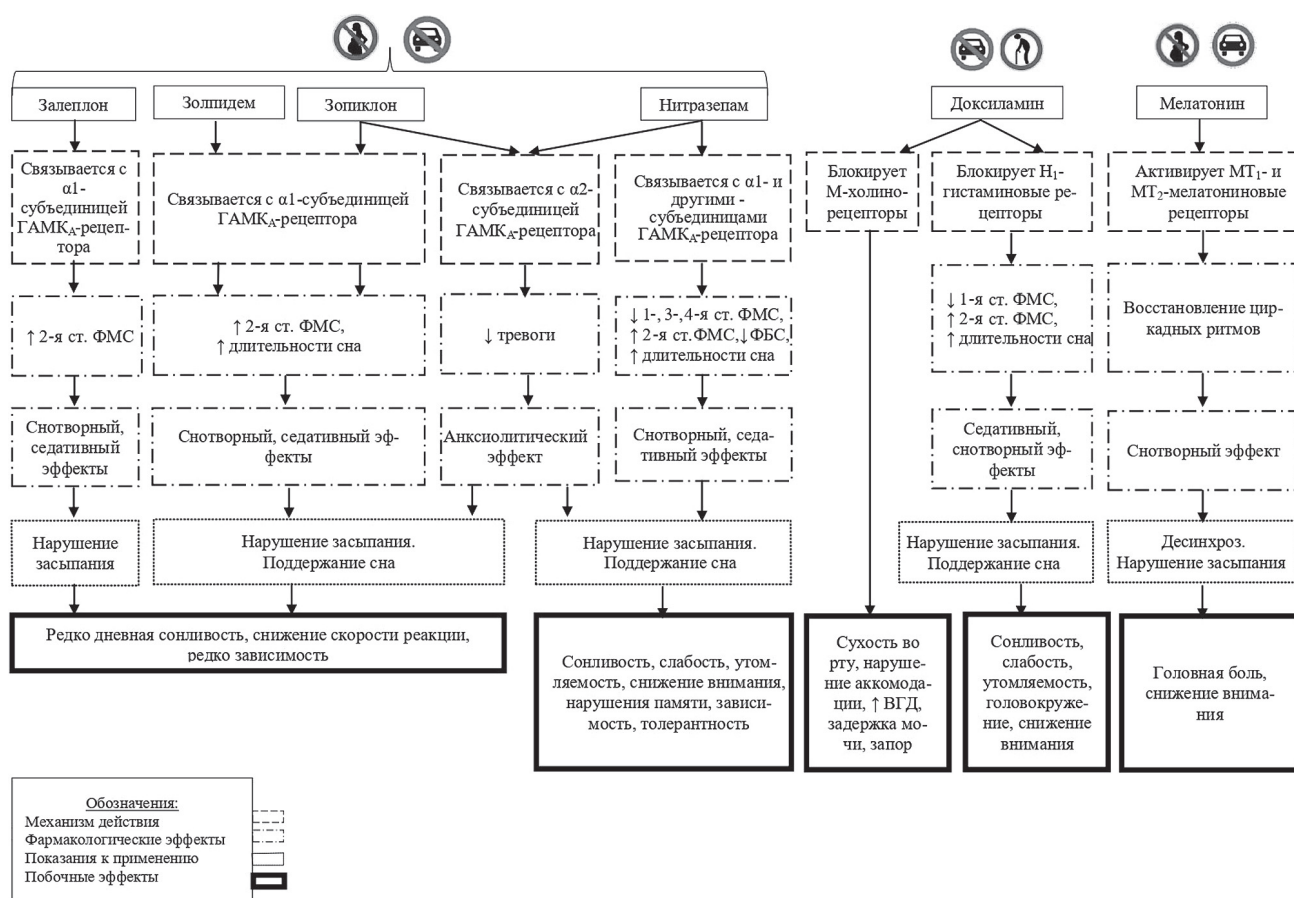


Рис. 6. Фармакодинамика снотворных лекарственных средств. ФМС — фаза медленного сна; ФБС — фаза быстрого сна; ВГД — внутриглазное давление

и к подавлению фазы быстрого сна, что отрицательно сказывается на их самочувствии и приводит к жалобам на дневную сонливость.

Побочные эффекты бензодиазепинов носят дозозависимый характер и являются фармакодинамическими. К ним относятся эффекты, связанные с активацией $\alpha 1$ -субъединицы ГАМК_A-рецепторов (седатация, нарушение внимания, общая заторможенность, сонливость днем), активацией $\alpha 3$ -субъединицы (слабость мышц, снижение физической работоспособности), активацией $\alpha 5$ -субъединицы (нарушение памяти — антероградная амнезия), а также феномены, обусловленные длительным приемом препаратов — толерантность, лекарственная зависимость, синдром отдачи. Помимо этого, при длительном применении из-за редукции глубоких стадий ФМС сон может стать более поверхностным, что приводит к увеличению числа ночных пробуждений. Противопоказаниями к их применению являются апноэ во сне и злоупотребление психоактивными веществами в анамнезе [6].

Z-препараты

Z-препараты представляют химически неоднородную группу со схожим с бензодиазепинами механизмом действия (рис. 6). Однако они более селективно взаимодействуют с $\alpha 1$ -субъединицей ГАМК_A-рецептора, поэтому

имеют менее широкий спектр клинических эффектов. Действие препаратов данного типа кратковременное и не нарушает структуру сна (табл. 1). По сравнению с бензодиазепинами они реже вызывают зависимость.

Все препараты этой группы уменьшают латентный период сна (период засыпания), улучшают его качество (восстановление фазовой структуры сна) [4, 10, 11, 13].

Золпидем эффективен в индукции и поддержании сна у людей молодого и среднего возраста и индукции сна у пожилых людей. Сублингвальная форма препарата (не зарегистрирована в РФ) позволяет сократить латентный период сна без влияния на его общую продолжительность и может быть использована при ночных пробуждениях. Пролонгированная форма (не зарегистрирована в РФ) укорачивает латентный период сна, увеличивает общую продолжительность сна и уменьшает время бодрствования при пробуждениях во время сна. Препарат в такой лекарственной форме может применяться для индукции и поддержания сна как у молодых, так и у пожилых людей.

Залеплон имеет очень короткий период полувыведения, в основном используется для индукции сна.

Зопиклон связывается как с $\alpha 1$ -субъединицей ГАМК_A-рецептора, так и $\alpha 2$ -субъединицей (что обуславливает его анксиолитическое действие). Его правовращающий стереоизомер эзопиклон (не зарегистрирован в РФ),

Таблица. Сравнительная характеристика Z-препаратов

Параметр	Золпидем	Золпидем		Зопиклон	Эсзопиклон	Залеплон
		сублингвальная форма	пролонгированная форма			
Сокращение латентного периода сна	+	+	+	+	+	+
Увеличение общей продолжительности сна	+	–	+	+	+	–
Улучшение качества сна	+	+	+	+	+	+
Индукция сна	+	+	+	+	+	+
Поддержание сна	+	+	+	+	+	–
Уменьшение числа ночных пробуждений	+	+	+	+	+	–

*Более быстрый эффект индукции сна по сравнению с другими лекарственными формами препарата; **кроме пациентов старшей возрастной группы.

взаимодействует еще и с $\alpha 3$ -субъединицей. Препараты рекомендованы для индукции и поддержания сна как у молодых, так и у пожилых людей.

Помимо снотворного действия Z-препараты могут несколько уменьшать тревогу и депрессию, нередко сопутствующие бессоннице.

Побочные эффекты Z-препаратов менее выражены, чем у бензодиазепинов. Тем не менее они имеют определенный риск развития седатации, зависимости, толерантности к их снотворному действию и синдрома отдачи при внезапной отмене препарата. Залеплон и эсзопиклон реже вызывают дневную сонливость и амнезию, чем золпидем. Противопоказаны препараты при синдроме апноэ во сне [6].

Антагонисты H_1 гистаминовых рецепторов

Доксиламин оказывает снотворное действие за счет блокады H_1 -гистаминовых рецепторов (рис. 6). Препарат сокращает время засыпания, улучшает качество сна, практически не изменяет нормальную структуру сна и циркадные ритмы. Наряду со снотворным также обладает седативным и противозудным эффектами. Так, его можно применять пациентам с аллергическими заболеваниями, сопровождающимися зудом, который нарушает сон, при обструктивном апноэ сна, на любых сроках беременности. Доксиламин разрешен к применению во время беременности, а также у больных синдромом апноэ во сне [6, 15].

Препарат имеет минимальный потенциал развития зависимости, так как толерантность к препарату развивается раньше (в течение нескольких недель). Учитывая, что препарату присуще небольшое M-холинолитическое действие, он может вызывать сухость во рту, нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления, запоры, задержку мочеиспускания (особенно у пожилых пациентов) [13].

Агонисты мелатониновых рецепторов

В начале 2000-х годов появились агонисты мелатониновых рецепторов, ориентированные на синхронизацию циркадных ритмов организма.

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин) — это гормон, который выделяется эпизодом в темное время суток, а также вырабатывается сетчаткой и в кишечнике. Повышение концентрации в крови человека мелатонина с наступлением темного времени суток снижает температуру тела, эмоциональную напряженность, инициирует сон.

Мелатонин регулирует процесс засыпания и циркадные ритмы, взаимодействуя со специфическими рецепторами. Существуют три типа мелатониновых рецепторов — MT_1 , MT_2 и MT_3 , принадлежащих к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками. Их активация приводит к ингибированию аденилатциклазы и уменьшению внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата [13].

Для лечения бессонницы используются два агониста мелатониновых рецепторов: мелатонин и рамелтеон (не зарегистрирован в РФ). Рамелтеон является более сильным агонистом MT_1 - и MT_2 -рецепторов, чем мелатонин.

Данные препараты целесообразно применять в случае нарушения циркадных ритмов «сон – бодрствование» — десинхроз (смена часовых поясов, сменный график работы) при нарушении засыпания, как молодым, так и пожилым пациентам (рис. 6) [6, 15]. Они не обладают наркотическим потенциалом, поэтому их можно назначать людям, страдающим бессонницей и имеющим склонность к формированию зависимости. Однако их снотворный потенциал является наименьшим среди всех групп снотворных средств.

Агонисты мелатониновых рецепторов практически не вызывают эффекта последействия. Однако иногда могут вызывать головную боль, снижение скорости реакции,

седацию. Они противопоказаны пациенткам, планирующим беременность (может приводить к обратимому ингибированию сперматогенеза и овуляции), беременным и кормящим грудью.

Антагонисты рецепторов орексина

Название «орексины» было дано двум пептидам, синтезируемым латеральным гипоталамусом и способным регулировать цикл «сон – бодрствование». Блокаторы рецепторов орексина (А и В) способствуют наступлению сна за счет подавления возбуждающего эффекта орексинов. Суворексант (не зарегистрирован в РФ) — блокатор обоих типов рецепторов орексина, способствует индукции и поддержанию сна, увеличивает общую продолжительность сна, уменьшает вероятность раннего пробуждения в последней трети ночи, как у молодых, так и у пожилых пациентов. Препарат обладает небольшим наркотическим потенциалом, сопоставимым с золпидемом [4, 13].

Оценивая эффективность и безопасность различных групп снотворных препаратов можно отметить, что все они (за исключением агонистов мелатониновых рецепторов) демонстрируют примерно одинаковую эффективность. Однако наиболее оптимальный профиль безопасности присущ Z-препаратам, что делает их средствами выбора во многих клинических ситуациях.

Препараты других групп, обладающие снотворным действием

Фенобарбитал — производное барбитуровой кислоты, взаимодействует с барбитуратным участком ГАМК_A-рецепторного комплекса в стволовых структурах головного мозга [6]. Барбитураты значительно изменяют структуру сна: увеличивают латентный период сна, сокращают фазу «быстрого» сна, уменьшая общую продолжительность сна. Для препарата характерен феномен последействия, обусловленный очень большим $T_{1/2}$ — до 120 ч. После отмены барбитуратов, принимаемых более 5 дней, может развиваться феномен «отдачи» с увеличением продолжительности ФБС, обилием сновидений, ночных кошмаров, частыми пробуждениями. Уже через 2 нед. может развиваться привыкание, а через 1–3 мес. — лекарственная зависимость. Узкая терапевтическая широта, длительный период полувыведения, способность индуцировать монооксигеназную систему печени с изменением фармакокинетики одновременно применяемых препаратов привели к отказу от его использования в качестве снотворного средства. Не рекомендуется он как снотворное и в составе комбинированных препаратов (мяты перечной листьев масло + фенобарбитал + этилбромизовалерианат).

Дифенгидрамин — блокатор H₁-гистаминовых рецепторов первого поколения, наряду с противоаллергическим действием обладает седативным и снотворным эффектами [6].

Тразодон является антидепрессантом — антагонистом рецепторов серотонина и ингибитором его реаптейка [13].

Однако в низких дозах (25–150 мг) он не взаимодействует с серотонинергическими структурами и не проявляет антидепрессивный эффект. Но при этом блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, что сопровождается седативным и снотворным эффектами. Короткий период полувыведения (6 ч) достаточен для поддержания сна в ночное время без последующей дневной сонливости.

Агомелатин — антидепрессант, блокирует 5HT_{2C}-серотониновые рецепторы и активирует мелатониновые (M₁- и M₂-рецепторы), в том числе в супрахиазматическом ядре гипоталамуса. Благодаря этому он восстанавливает циркадные ритмы и способствует засыпанию и восстановлению нормального ночного сна у пациентов с депрессией [4, 6].

Растительные седативные средства (пиона уклоняющегося трава, корневища и корни; пустырника травы настойка; валерианы лекарственной корневища с корнями настойка), комбинированные препараты (валерианы лекарственной корневища с корнями экстракт + Melissa лекарственной травы экстракт + мяты перечной листьев экстракт) снижают уровень тревожности и раздражительности и способствуют засыпанию [13]. Механизм их действия связан с потенциацией ГАМК-ергической передачи, однако без прямого влияния на ГАМК_A-рецепторы. Под их влиянием увеличиваются 3–4-я стадии ФМС при сокращении ФБС. Возможно улучшение качества сна и снижение числа пробуждений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушения сна — это распространенное явление со значимым негативным влиянием на общее состояние здоровья человека. Несмотря на то что препараты для лечения нарушений сна прочно заняли свое место в психотерапии, их относительно небольшая специфичность действия при различных типах нарушений, переменная клиническая эффективность и не всегда приемлемая безопасность делают проблему поиска новых снотворных средств чрезвычайно актуальной. В этом плане достижения последних лет в понимании механизмов формирования сна, вовлеченных в этот процесс рецепторов и нейротрансмиттеров могут привести к появлению новых возможностей для разработки перспективных терапевтических агентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Н.О. Селизарова, С.М. Напалкова, Н.А. Анисимова — написание статьи, анализ данных; С.В. Оковитый — рецензирование статьи, разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis,

interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: N.O. Selizarova, S.M. Napalkova, N.A. Anisimova — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; S.V. Okovity — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Москва: Бином, 2014. 239 с.
2. Dopheide J.A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy // *The American Journal of Managed Care*. 2020. Vol. 26, No. 4S. P. S76–S84. DOI: 10.37765/ajmc.2020.42769
3. Ковальзон В.М. Функциональная нейрохимия цикла бодрствование – сон в патогенезе неврологических заболеваний // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017. Т. 117, № 4–2. С. 5–11. DOI: 10.17116/jnevro2017117425-11
4. Stahl S.M. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 5th ed. Cambridge University Press, 2021. 644 p.
5. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // *Consilium Medicum. Неврология*. 2016. № 2. С. 41–51.
6. Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния (бессонница): причины, методы лечения и клинические ситуации // *Consilium Medicum*. 2020. Т. 22, № 2. С. 75–82. DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200101
7. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В. Хроническая инсомния: современная модель «трех П» и основанные на ней методы лечения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115, № 12. С. 141–147. DOI: 10.17116/jnevro201511512141-147
8. Стрыгин К.Н., Полуэктов М.Г. Инсомния // *Медицинский Совет*. 2017. № 1S. С. 52–58. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-52-58
9. Levenson J.C., Kay D.B., Buysse D.J. The pathophysiology of insomnia // *Chest*. 2015. Vol. 147, No. 4. P. 1179–1192. DOI: 10.1378/chest.14-1617
10. Gaseem A., Kansagara D., Forcica M.A., et al. Clinical guidelines committee of the American college of physicians. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American college of physicians // *Annals of Internal Medicine*. 2016. Vol. 165, No. 2. P. 125–133. DOI: 10.7326/M15-2175
11. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // *Journal of Sleep Research*. 2017. Vol. 26, No. 6. P. 675–700. DOI: 10.1111/jsr.12594
12. Riemann D., Nissen C., Palagini L., et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia // *The Lancet Neurology*. 2015. Vol. 14, No. 5. P. 547–558. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00021-6
13. Оковитый С.В., Титович И.А. Фармакологические принципы терапии инсомнии // *Медицинский Совет*. 2018. № 6. С. 26–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-6-26-32
14. Atkin T., Comai S., Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery // *Pharmacological Reviews*. 2018. Vol. 70, No. 2. P. 197–245. DOI: 10.1124/pr.117.014381
15. Бузунов Р.В. Лечение бессонницы: смена парадигмы // *РМЖ Медицинское обозрение*. 2019. № 4. С. 81–86.

REFERENCES

1. Kovalzon V.M. *Osnovy somnologii*. Moscow: Binom; 2014. 239 p. (In Russ.)
2. Dopheide J.A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *The American Journal of Managed Care*. 2020;26(4S):S76–S84. DOI: 10.37765/ajmc.2020.42769
3. Kovalzon V.M. Functional neurochemistry of sleep — waking cycle in pathogenesis of neurological diseases. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2017;117(4–2):5–11. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2017117425-11
4. Stahl S.M. *Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 5th ed. Cambridge University Press; 2021. 644 p.
5. Poluektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M., et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology*. 2016;(2):41–51. (In Russ.)
6. Burchakov D.I., Tardov M.V. Insomnia: origins, treatment and clinical vignettes. *Consilium Medicum*. 2020;22(2):75–82. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2020.2.200101
7. Poluektov M.G., Pchelina P.V. Chronic insomnia: treatment methods based on the current “3P” model of insomnia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2015;115(12):141–147. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201511512141-147
8. Strygin K.N., Poluektov M.G. Insomnia. *Medical Council*. 2017;(1S):52–58. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-52-58
9. Levenson J.C., Kay D.B., Buysse D.J. The pathophysiology of insomnia. *Chest*. 2015;147(4):1179–1192. DOI: 10.1378/chest.14-1617
10. Gaseem A., Kansagara D., Forcica M.A., et al. Clinical guidelines committee of the American college of physicians. Management of

chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(2):125–133. DOI: 10.7326/M15-2175

11. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research*. 2017;26(6):675–700. DOI: 10.1111/jsr.12594

12. Riemann D, Nissen C, Palagini L, et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia. *The Lancet Neurology*. 2015;14(5):547–558. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00021-6

13. Okovity SV, Titovich IA. Pharmacotherapy treatment principles for insomnia. *Medical Council*. 2018;(6):26–32. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2018-6-26-32

14. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications, and discovery. *Pharmacological Reviews*. 2018;70(2):197–245. DOI: 10.1124/pr.117.014381

15. Buzunov RV. Insomnia treatment: paradigm shift. *RMJ Medical review*. 2019;(4):81–86. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

Наталья Олеговна Селизарова, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4826-2416>; eLibrary SPIN: 6415-5003; e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

***Светлана Михайловна Напалкова**, д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литер А; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9216-8673>; eLibrary SPIN: 7311-2841; e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Наталья Аскольдовна Анисимова, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2620-2976>; eLibrary SPIN: 8747-6166; e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Сергей Владимирович Оковитый, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>; eLibrary SPIN: 7922-6882; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Natalia O. Selizarova, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4826-2416>; eLibrary SPIN: 6415-5003; e-mail: natalia.selizarova@pharminnotech.com

***Svetlana M. Napalkova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology; address: 14A, Professora Popova st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9216-8673>; eLibrary SPIN: 7311-2841; e-mail: svetlana.napalkova@pharminnotech.com

Natalia A. Anisimova, Cand. Sci. (Med.), assistant professor, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2620-2976>; eLibrary SPIN: 8747-6166; e-mail: natalia.anisimova@pharminnotech.com

Sergey V. Okovityi, Dr. Sci. (Med.), Professor, head, the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>; eLibrary SPIN: 7922-6882; e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com