**ИВАДАЛ - НОВЕЙШЕЕ ДОСТИЖЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ СНА**

**С**он оказывает влияние на состояние здоровья и благополучие человека, возможно, не в меньшей степени, чем период дневного бодрствования, а"качество сна" является одной из главных составляющих понятия "качество жизни". Представление о сне, как о состоянииисключительного покоя, накоплении энергетического потенциала, в последние десятилетия было кардинально пересмотрено. Общепринятой точкой зрения внастоящее время является оценка сна, как сложного структурированного психофизиологического состояния, в котором не только сохраняется, но иногда иинтенсифицируется психическая и биологическая активность [1].
Несмотря на всю важность проблемы, наши представления офизиологии сна, а также о его нарушениях и способах их лечения остаются сравнительно неполными [2].
Под термином "нарушения сна" - "диссомния" принято понимать нарушение количества, качества иливремени сна (МКБ - 10), что, в свою очередь, может привести к сонливости в дневное время, трудностям в концентрации внимания, нарушениям памяти исостоянию тревожности (3), то есть к ухудшению дневного психофизиологического функционирования. Это влечет за собой многочисленные нежелательные последствия.Так, например, установлено, что в США в 10 % случаев главной причиной было состояние сонливости водителей [4].
Трудности в организации популяционных исследований обуславливают выраженную вариабельность данных по ее представленности в разныхстранах мира. Так, в одном из исследований, выполненных в рамках ВОЗ, установлено, что диапазон распространенности расстройств сна варьирует от 8,3 %в Нагасаки до 42,9 % в Рио-де-Жанейро [5].
Однако, несмотря на это, практически все авторы сходятся вомнении, что расстройства сна принадлежат к наиболее распространенным симптомам, наблюдающимся как у здоровых людей, так и у лиц, страдающих психическими исоматическими заболеваниями. Гипнотики (снотворные) являются основной группой лекарственных препаратов, применяемых для лечения диссомнии и требования к **"идеальномуснотворному"** уже известны [6].
**Такой препарат должен :**
\* способствовать быстрому засыпанию в минимальной дозе,
\* не иметь преимуществ при увеличении дозы (чтобы избежать наращивание дозы самими пациентами),
\* снижать число ночных пробуждений,
\* повышать эффективность сна и минимально влиять на стадиисна и его структуру,
\* не ухудшать состояние больных после прекращения приема препарата.
**Наряду с этим снотворное должно оказывать минимальное влияние :**
\* на уровень бодрствования при пробуждении
\* на память
\* на скорость реакции и когнитивные функции
В наибольшей степени этим требованиям соответствует новоепоколение небензодиазепиновых снотворных. В этой связи трудно переоценить появление в клинической практике нового небензодиазепинового гипнотика(производного имидазопиридина) - ивадала (международное название - золпидем), разработанного и внедренного в практику французской фармацевтической компаниейСИНТЕЛАБО в 1988 году (в России ивадал зарегистрирован с 1997 года). С 1994 года **ивадал занимает первое**

Это быстрое распространение нового лекарства связано с его уникальными свойствами, расширившими представления о фундаментальных механизмахсна. Исследования в области молекулярной биологии позволили выявить гетерогенность бензодиазепинового ( BZ ) рецептора и определить локализацию ифункцию его основных подтипов - омега - 1, омега - 2 и омега - 5. Подтип омега - 1 расположен в основном в кортикальной и субкортикальной области иответственен за появление собственно гипнотического действия, тогда как подтипы омега - 2 и омега - 5 связаны с появлением ряда других эффектов(миорелаксирующего, противосудорожного, седативного) [7]. Специфический нейрофизиологический профиль ивадала связан с его мощным и полным агонизмомтолько в отношении подтипа омега - 1. Такое гипноселективное действие препарата отличает его от бензодиазепиновых снотворных, взаимодействующих со всемиподтипами BZ - рецепторов, что приводит к расширению спектра их психотропного действия за счет

Селективное гипнотическое действие ивадала сочетается с его улучшенными фармакокинетическими характеристиками, в наибольшей степениприближающими его к "идеальному снотворному". Препарат быстро и полно всасывается в желудочно-кишечном тракте, с чем связана быстрота наступления сна(через 11 - 30 минут). Это позволяет облегчить рекомендации больным по его применению, назначая ивадал или непосредственно перед "отходом косну", или лучше уже в постели. Пик концентрации препарата в плазме в среднем наступает уже через 1,6 часа, а период полувыведения препарата являетсяодним из самых коротких среди снотворных и составляет 2,5 часа. При этом содержание активного вещества (при отсутствии активных метаболитов) в таблеткеподобрано таким образом, что обеспечивается достаточная концентрация вещества в крови на протяжении 8 часов сна. С этими фармакокинетическими особенностямиивадала связано отсутствие существенного влияния ивадала на дневное самочувствие и работоспособность. Это является важным преимуществом ивадала, поскольку,как показали результаты опроса населения [8], основным опасением при приеме снотворного является возможность ухудшения дневного самочувствия и активности.Двойное слепое плацебо, контролируемое исследование [9] одной из самых чувствительных к приему снотворных функций - памяти - показало, что ивадал неоказывает даже на нее достоверного влияния, чего нельзя сказать о производном бензодиазепина ( рис. 2).

Утреннее пробуждение после приема ивадала носит характер свежести после полноценного сна. Помимо короткого периода полувыведения препарата,помимо его селективности в отношении омега-1 рецепторов, это объясняется еще и тем, что ивадал предохраняет и восстанавливает физиологическую структуруздорового сна [10].
Ивадал относится не только к числу самых распространенных, но и самых изученных в клинических условиях снотворных. Эффективность ивадала кнастоящему времени изучена более чем у 30 000 больных. Только в 1992 году в мире было выполнено 63 строгих клинических исследования препарата, в том числев сравнении с другими гипнотиками и плацебо.
Ивадал показал высокую эффективность в отношении всех видовдиссомнии. В процессе терапии сокращается время засыпания, уменьшается число ночных пробуждений, увеличивается общая продолжительность и эффективность сна.Своевременное лечение нарушений сна ивадалом позволяет восстановить нормальный сон и устранить ряд хронифизирующих факторов: страх бессонницы, формированиенеправильных привычек, связанных со сном, изменение и закрепление неадекватного ритма "сон - бодрствование". Как видно из рисунка 3, среди 30 043пациентов, принимавших ивадал в течение 20 дней, в 97,9 % случаев отмечалось восстановление нормального сна, которое отражалось не только в улучшенииобъективных показателей, но и в субъективных оценках больных (только 1.6 % больных были не удовлетворены качеством сна и только 0,5 % пациентов отмечалинеудовлетворительное влияние его на дневное самочувствие [11].
Рекомендуемые дозы применения ивадала стабильны исоответствуют 10 мг в день для взрослых, а в пожилом возрасте (старше 65 лет) - 5 мг в день.
Побочные явления при применении ивадала возникают редко. Их частота лишь незначительно превышает нежелательные явления, возникающие приприменении плацебо. Среди побочных действий препарата чаще других отмечаются головокружение, нарушение координации движений и головная боль.
Тактика назначения ивадала во многом зависит от характера нарушений сна, их продолжительности, сочетания с другими психическими(например, депрессия, тревога) или соматическими заболеваниями.
Огромное число жизненных ситуаций может вызывать расстройствасна и служить причиной эпизодической диссомнии. Это эмоциональные стрессы, связанные, например, с конфликтами в семье, на работе, с экзаменами, переменойместа жительства, болезнью члена семьи. Преходящая диссомния часто возникает вслед за десинхронозом, сопутствующим перелетам через часовые пояса (туризм,бизнес, космические полеты), сменному графику работы (в том числе вахтовому). Особо важную проблему представляют расстройства сна, возникающие у соматическихбольных, часто в условиях стационара. Причиной их могут быть сам факт госпитализации, постановка нового диагноза, рецидив заболевания, проведениедиагностических процедур и операций и др. Отсутствие медикаментозной помощи в этом случае может не только ухудшить психическое состояние пациента, но ипривести к хронификации нарушений сна и обострению соматического заболевания. Преимуществами ивадала в этом случае являются быстрота наступления эффекта,ограниченность времени действия препарата рамками "нормальной" длительности сна, а также отсутствие явлений "последействия", чтопозволяет больному в дневное время быть достаточно бодрым и активным. При лечении преходящей инсомнии рекомендуется назначение препарата в течение от 2-3ночей до 1-2 недель.
Кратковременная диссомния является следствием более тяжелых и продолжительных стрессовых ситуаций. Потеря близкого человека (реакция горя),безработица, перемена места жительства, связанная с проблемой беженцев и переселенцев (расстройства адаптации), могут вызывать достаточнопродолжительные состояния дезадаптации, протекающие, как правило, с расстройствами сна. Особую группу риска в этом отношении представляют лицасреднего возраста, которые, как правило, впервые начинают принимать гипнотические препараты, Причем доза снотворного в среднем возрасте может бытьвыше той, которую назначают молодым и пожилым пациентам. В соматической практике кратковременная диссомния часто связана с проблемой хронической боли(артриты, терминальные состояния и многие другие). Причем при купировании болевого синдрома диссомния, как правило, исчезает. Однако для облегчениясостояния больного рекомендуется применение снотворных, указывая при этом на преимущество тех, которые в меньшей степени связаны с риском лекарственныхвзаимодействий (в том числе с соматотропными препаратами). В этом отношении ивадал во многих работах представляется как препарат первого выбора. Лечениекратковременной инсомнии следует проводить в течение 2-3 недель.
Лечение упорных и длительно существующих нарушений сна(хроническая диссомния) всегда представляло трудную задачу. Последствия хронической диссомнии весьма серьезны. Это усталость в течение дня, трудностьконцентрации внимания, пониженная работоспособность, чрезмерное или неадекватное применение препаратов. Часто эти состояния являются несамостоятельным расстройством, а включаются в структуру других психических и соматических заболеваний. На вероятность наличия скрытого психическогозаболевания в случаях хронической диссомнии, например, депрессии, тревожных расстройств, алкоголизма, обращал внимание Schramm и соавт., 1995. Висследовании Ustun и соавт. (1996), в частности, установлено, что у 51,5% больных с хроническими расстройствами сна, имеется коморбидное психическоезаболевание. Лечение такой диссомнии должно начинаться с диагностики и терапии основного психического или соматического расстройства, но даже в этом случаетрудно обойтись без назначения собственно снотворных средств.
Несколько особняком встает проблема хронической диссомнии улиц пожилого и старческого возраста, длительность сна у которых в норме сокращается, а психологическая потребность остается прежней. Наскольконазначение гипнотика в данном случае отражает реальную проблему, остается спорным вопросом. Однако клиническая практика свидетельствует, что людипожилого и старческого возраста длительные годы (иногда более 10 лет) почти ежедневно принимают снотворные, и выбор наиболее безопасного препарата в данномслучае является "правильной" врачебной тактикой и "миролюбивым подходом".
Терапевтическая стратегия лечения хронической диссомнии заключается в выборе не только эффективного, но и сохраняющего эффективность втечение длительного периода и при этом безопасного препарата, разрешенного для клинического применения при хронических нарушениях сна, такого как ивадал. Каквидно из рисунка 4, эффективность препарата сохраняется даже при длительном лечении.
При этом его положительное влияние на качество сна и надневную работоспособность после 3 недель непрерывного применения не только сохраняется, но даже несколько усиливается [12]. В другом исследовании былопроведено лечение 96 пациентов с упорными и хроническими нарушениями сна. 44 из них продолжали прием ивадала в течение года [13]. За этот период у пациентов иврачей не отмечалось потребности в увеличении дозы принимаемого лекарства, и доля пациентов, которые после первого месяца лечения принимали ивадала 20 мгили более, не увеличилась к концу года (рис. 5). Эти данные указывают на низкую вероятность развития толерантности при применении ивадала, что подтвержденорезультатами специально проведенного исследования[14]. Важно отметить, что в настоящее время рекомендации по длительности приема снотворных и максимальнойсуточной дозе не позволяют повторить такое исследование.
Лечение хронической инсомнии ивадалом не должно превышатьрекомендуемый ВОЗ 4-недельный период приема любого гипнотика. Если после такого курса сохраняются нарушения сна, необходима повторная консультация врача иназначение углубленного обследования для выявления возможных причин, лежащих в основе диссомнии. Возможно повторное проведение курса терапии ивадалом, илиизменение тактики приема препарата (например, тактика, когда пациенту разрешают принять 4 таблетки в течение недели или 20 таблеток в течение месяца).
Таким образом, самое современное небензодиазепиновое снотворное нового поколения - ивадал - открывает широкие возможности в лечениипреходящей, кратковременной и хронической диссомнии. Высокоселективное действие препарата, сочетающееся с безопасным профилем, позволяет рекомендовать препаратдля применения у лиц, имеющих эпизодические нарушения сна в связи со стрессовыми условиями жизни (переезды, напряженная работа, конфликты). Ивадалэффективен при использовании в общесоматической практике как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Применение ивадала позволяет добиваться высокойэффективности, восстанавливая естественную структуру сна, делая возможным прием снотворного на ночь, и на утро не чувствовать последствий его приема, то естьсвести к минимуму проблемы, связанные с приемом снотворных.

**Литература**

1. Вейн А. М. Расстройства сна, основные патогенетические механизмы, методы коррекции //Расстройства сна / под ред. Ю. А. Александровского, А. М. Вейна.- СП. 1995- С. 6 - 12.
2. Billiard M. Le sommeil normal et pathologique. Paris: Masson, 1994.
3.Freeman H., Roth T., Guelfi J. Insomnia: diagnosis,consequences and management / Ibid. p. 7-20.
4. Bonnet M., Arand D. We are chronically sleep deprived /Sleep 1995; Vol. 18. - p. 908-911.
5. Ustun T., Privett M., Lecruber Y. et al. Form, Frequencyand burden of sleep problems in general health care: a report from WHO Collaborative study on Psychological Problems in General Health Care. Eur.Psychiatry 1996, 11 (Suppl.) p. 5-10.
6. Pringey., Salliere D. Tolerability and safety of zolpidem// Zolpidem: an update of its pharmacological properties and therapeutic place in the management of insomnia / H. Freeman, A. Puech, T. Roth eds. 1996.Elsevier, Paris. p. 195-214.
7. Besnard F., Avenet P., Itier V. et al. // GABA receptorsubtypes and the mechanism of action of zolpidem / Zolpidem: an update of its pharmacological properties and therapeutic place in the management of insomnia/ H. Freeman, A. Puech, T. Roth eds. 1996. Elsevier, Paris. p. 21-32.
8. Александровский Ю. А., Аведисова А.С. Инсомния и некоторыеособенности действия современных гипнотиков. Клиническая фармакология, 1995, 4, с. 80 -85.
9. Vermeeren A., O'Hanlan J. F., Declerck A. C., Kho L. Acta Therapeutica, 1995; 21: 47-64
10. Gueu et al., Eurosleep 1994, 12th Congress of the European Sleep Research Society, Florence, May, 1994
11. Ahrens J. Behandlung von Schlafstorungen mit Zolpidem: Wirksamkeit ohne Abhangigkeitspotential. Therapiewoche 1993; 43: 1942 -1944
12. Cluydts R. J. et al., A three week multicentre general practitioner study of zolpidem in 651 patients with insomnia. Acta Thera, 1993;19: 73-91.
13. Sauvanet J. P. et al. Open long-term trials with zolpidem in insomnia. In: Sauvanet J. P., ed. Imidazopyridines in Sleep Disorders. NewYork: Raven Press, 1988; 339-49
14. Scharf M.B. et al., J. Clin. Psychiatry 1994; 55: 192 -199.