

Нарушения сна у беременных: особенности диагностики и терапии

Д.И. Бурчаков 

НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва, Россия

Аннотация

Физиологические изменения во время беременности зачастую нарушают сон женщин. Если эти изменения сочетаются с другими факторами (ожирение, дефицит железа или магния, тревожность и др.), у беременной женщины могут сформироваться расстройства сна: синдром обструктивного апноэ сна, синдром беспокойных ног, судороги ног во сне (крampi), инсомния. Эти расстройства повышают риск осложнений беременности, снижают качество жизни женщины, формируют почву для соматических и психических расстройств в послеродовом периоде. Врачу – акушеру-гинекологу полезно ориентироваться в феноменологии, диагностике и лечении расстройств сна у беременных, чтобы своевременно их скорректировать или передать женщину под наблюдение невролога или психиатра. В настоящем обзоре дана краткая характеристика основных расстройств сна, которые встречаются у беременных, в особенности различных форм инсомнии (бессонницы). В заключение дана характеристика основных групп снотворных препаратов, из которых только доксиламин допустимо применять в рутинной практике ввиду его доказанной эффективности и безопасности во время беременности.

Ключевые слова: беременность, инсомния, доксиламин

Для цитирования: Бурчаков Д.И. Нарушения сна у беременных: особенности диагностики и терапии. Гинекология. 2022;24(6):471–477.

DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202028

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Sleep disturbances in pregnancy: features of diagnosis and therapy: A review

Denis I. Burchakov 

Higher Medical School, Moscow, Russia

Abstract

Physiological changes during pregnancy often disrupt women's sleep. If these changes are combined with other factors (obesity, iron or magnesium deficiency, anxiety, etc.), the pregnant woman may develop sleep disorders: obstructive sleep apnoea syndrome, restless legs syndrome, leg cramps, and insomnia. These disorders increase the risk of pregnancy complications, reduce the quality of a woman's life, and form the basis for somatic and mental disorders in the postpartum period. Therefore, the obstetrician has to be familiar with the phenomenology, diagnosis, and treatment of sleep disorders in pregnant women to treat them promptly or to refer a woman to a neurologist or psychiatrist. This review briefly describes the common sleep disorders occurring in pregnant women, especially the various types of insomnia. The main groups of sedative agents are characterized, of which only doxylamine is acceptable for use in routine practice because of its proven efficacy and safety during pregnancy.

Keywords: pregnancy, insomnia, doxylamine

For citation: Burchakov DI. Sleep disturbances in pregnancy: features of diagnosis and therapy: A review. Gynecology. 2022;24(6):471–477.

DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202028

Введение


Беременность – один из ведущих факторов, способствующих возникновению нарушений сна у женщин. По существующим оценкам, различные расстройства сна встречаются у 36,5–55,2% или у 70,5–77,1% беременных [1, 2]. В отечественной литературе приводят не менее значительные показатели – 78% [3]. Нарушения сна у матери ассоциированы с преэклампсией, гестационным сахарным диабетом, преждевременными родами и негативными перинатальными исходами [4]. В настоящем обзоре дается краткая характеристика самых частых нарушений сна у беременных, а затем подробно рассматриваются причины возникновения и методы лечения инсомнии (бессонницы).

Распространенные нарушения сна у беременных

Беременность – это испытание, которое проверяет, насколько женщина здорова и готова к вынашиванию.

Физиологические изменения во время беременности могут перерасти в клинически значимое расстройство. Например, инсулинорезистентность во время беременности является основой патогенеза гестационного сахарного диабета. Схожая ситуация наблюдается с состоянием сна. Причины нарушений сна можно условно разделить на две группы: механические и регуляторные. Например, увеличение размеров живота сокращает объем экскурсии диафрагмы, затрудняя дыхание, способствуя храпу и апноэ сна. Физиологическое повышение уровня пролактина и прогестерона способствует дневной сонливости, при этом из-за учащенного мочеиспускания беременные чаще просыпаются по ночам. Зачастую эти факторы накладываются на другие преморбидные элементы: дефицит железа, дефицит магния, ожирение, личностная тревожность и др. [5]. В результате складывается индивидуальное для каждой женщины расстройство сна. Чаще всего эти расстройства обретают форму одного

Информация об авторе / Information about the author

 Бурчаков Денис Игоревич – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии НОЧУ ДПО ВМШ. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9081-9041


 Denis I. Burchakov – Cand. Sci. (Med.), Higher Medical School. E-mail: dr.burchakov@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9081-9041

Таблица 1. Краткая характеристика основных расстройств сна у беременных
Table 1. Brief description of the common sleep disorders in pregnant women

Расстройство	Этиология и патогенез	Жалобы и клиника	Диагностика	Лечение
СОАС	Изменение анатомии тела, особенно на фоне ожирения, приводит к повторяющимся эпизодам ночного удушья, ночным эпизодам гипоксии	Храп, дневная сонливость, утреннее ощущение разбитости и вялости, утреннее повышение артериального давления, ночные пробуждения с пересохшим ртом	Полисомнография или кардиореспираторный мониторинг в отделении медицины сна. Скрининг: пульсоксиметрия, опросники STOP-BANG, Berlin Questionnaire	Контроль массы тела. Позиционная терапия: спать на боку или с приподнятой верхней частью тела. СИПАП-терапия при тяжелом течении
СБН	Дисфункция дофаминергической системы на фоне дефицита железа приводит к возникновению неприятных ощущений в ногах в вечернее время	Когда женщина вечером отдыхает или ложится спать, у нее возникают неприятные ощущения в ногах, которые проходят или ослабевают, если она двигает ногами в кровати или встает и ходит	Диагноз ставится клинически по критериям МКРС-3. Необходимо также оценить уровень ферритина и компенсировать дефицит железа, типичный для этого синдрома у беременных	Гигиена сна, ограничение стимуляторов, компенсация дефицита железа. При тяжелом течении: терапия по итогам неврологического обследования
Судороги ног (крампи)	Дефицит магния, электролитный дисбаланс, особенности анатомии стопы и другие факторы вызывают острые спазмы мышц ног	Судороги ног, обычно икроножных мышц, в вечернее и ночное время, реже сопровождающиеся болевыми ощущениями в малом тазу	Диагноз ставится клинически по критериям МКРС-3. Требуется дифференциальная диагностика с СБН. Анализы на магний малоинформативны	Гигиена сна, массаж ног, умеренная физическая нагрузка, другие методы работы с мышцами. Компенсация дефицита магния
Инсомния острая	Острая стрессовая ситуация вызывает гиперактивацию нервной системы, из-за которой женщине трудно уснуть. Факторы, связанные с беременностью, повышают уровень активации	Женщина не может уснуть более 30 мин, просыпается по ночам и не может снова уснуть, просыпается утром и не может уснуть. В результате не высыпается, чувствует себя разбитой и усталой в течение дня	Диагноз ставится клинически по критериям МКРС-3. Диагностика и назначение терапии должны быть проведены быстро, чтобы ограничить влияние состояния на развитие плода	Гигиена сна, седативные препараты (снотворные). Единственное снотворное, разрешенное на протяжении всей беременности: доксиламин (Слипзон®)
Инсомния хроническая	Гиперактивация, мешающая уснуть, становится хронической на фоне личностных особенностей, аффективных расстройств или других хронических заболеваний	К клинике острой инсомнии добавляются страх не уснуть вечером, навязчивые негативные мысли о себе и об исходе беременности, тревожные руминации, различные телесные симптомы, симптомы сопутствующих расстройств (депрессии, тревожного расстройства и др.)	Полисомнография в лаборатории сна, обследование и наблюдение врача-психиатра, психотерапевта со специализацией на терапии хронической инсомнии	Снотворные малоэффективны. Показаны гигиена сна, когнитивно-поведенческая терапия инсомнии, антидепрессанты, анксиолитики и другие виды психофармакотерапии

или более из четырех клинических синдромов, описанных в Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3). Представленные в табл. 1 сведения позволяют оптимизировать распознавание этих расстройств в практике акушера-гинеколога.

Инсомния – это клинический синдром, который объединяет в себе несколько разных нарушений сна. Рассмотрим этот тезис подробнее. «Инсомния» – фактически это такой же широкий термин, как «сахарный диабет». Существует несколько видов сахарного диабета, которые отличаются друг от друга по этиологии и патогенезу. Сахарный диабет 1-го типа вызван гибелью продуцирующих инсулин клеток поджелудочной железы и дебютирует обычно в детском и юном возрасте. Сахарный диабет 2-го типа вызван в первую очередь инсулинорезистентностью и дебютирует обычно в среднем возрасте у людей с избыточной массой тела и ожирением. Оба эти заболевания приводят к устойчивой гипергликемии, которая и является их главной общей чертой.

Если все виды сахарного диабета связаны с гипергликемией, то все виды инсомнии связаны с гиперактивацией, т.е. хроническим повышенным напряжением. Гиперактивация существует как минимум на двух уровнях: когнитивном и физиологическом. На уровне центральной нервной системы (ЦНС) мозговая гиперактивация проявляется повышенной чувствительностью, тревожностью, беспокойством и негативными мыслями. На соматическом уровне гиперактивация заметна по более высокому уровню обмена веществ и потребления кислорода, потребления глюкозы мозгом, повышенным уровнем адренокортикотропного гормона и кортизола, вариативности сердечного ритма, снижению активности тормозных нейротрансмиттерных систем [6, 7]. Во время беременности все это создает менее благоприятную среду для вынашивания плода.

Распространенность инсомнии у беременных составляет в среднем 38,2%. Этот показатель зависит от триместра: 25,3% – в I триместре, 27,2% – во II и 39,7% – в III [8]. Таким образом, в первые 6 мес беременности инсомния имеется у каждой 4-й женщины, а ближе к концу беременности – почти у каждой 2-й. В реальной практике женщины получают диагноз и лечение значительно реже. Проблемы со сном обычно списывают на физиологическое течение беременности или просто не уделяют им достаточно внимания.

Следует ли акушеру-гинекологу брать на себя диагностику инсомнии у беременных женщин или лучше поручить это врачу-неврологу или психиатру? С нашей точки зрения, возможны оба варианта. В большинстве случаев акушер-гинеколог может заранее отреагировать на первые признаки нарушений сна у беременной и принять меры: выявить проблему, дать рекомендации по образу жизни и назначить седативную фармакотерапию. Это позволяет женщине фактически купировать инсомнию, особенно при острых стрессах. Если же этих мер оказывается недостаточно или уже на этапе диагностики видно серьезную проблему, беременную с инсомнией следует передать неврологу или психиатру.

Особенности диагностики инсомнии во время беременности

Диагностика инсомнии ведется с опорой на критерии МКРС-3. Критерии для беременных те же, что для общей популяции. В целом можно выделить три свойства инсомнии: должны иметь место нарушения сна, они должны возникать минимум трижды в неделю при условии, что у пациента есть время и место для сна, эти нарушения должны снижать качество жизни пациента. Рассмотрим эти критерии подробнее.

Клинически инсомния может проявляться как одно или несколько из трех видов расстройств:

Таблица 2. Основные правила гигиены сна**Table 2. Basic rules of sleep hygiene**

Соблюдайте режим сна и бодрствования: вставайте каждый день в одно и то же время
Сформируйте расслабляющий вечерний ритуал
Не принимайте перед сном стимулирующие средства и алкоголь
Обеспечьте комфортные условия для сна: адекватные уровни света, шума, температуры воздуха, удобные матрас и подушку
Используйте кровать по назначению, т.е. только для сна и сексуальной активности
Измените режим работы дисплеев телевизора и гаджетов (функции Night Shift в Mac OS и iOS, Ночной свет в Windows)
Если вы не можете уснуть – не оставайтесь в постели, вернитесь в постель, только когда снова почувствуете сонливость

- Пресомнические (затруднение инициации сна): трудность засыпания, тревожные мысли о невозможности уснуть, появление патологических ритуалов, «боязнь постели». Как только женщина оказывается в постели, желание спать исчезает, сменяясь тягостными мыслями, попытками найти позу поудобнее, подергиваниями. Негативные мысли часто фокусируются на реальных и мнимых рисках для беременности, проблемах в супружестве и т.д. Даже задремав, женщина легко просыпается от малейшего шума.
- Интрасомнические (затруднение поддержания сна): ночные пробуждения, которые происходят из-за внешних или внутренних факторов. Внешние факторы – это чаще всего звуковой или световой шум в спальне. Внутренние факторы – это обычно боли, позывы к мочеиспусканию, толкания плода, болевые ощущения в малом тазу, ночные мочеиспускания, изжога.
- Постсомнические (ранние утренние пробуждения, после которых невозможно уснуть): чаще возникают в силу сочетания внутренних факторов, например позывов к мочеиспусканию, и определенного аффективного фона, когда пациент просыпается утром в тревожном или подавленном настроении и не может снова успокоиться и уснуть.

Эти расстройства встречаются по отдельности или вместе. Об инсомнии можно говорить, если проблемы со сном возникают *3 раза в неделю или чаще*. При этом у женщины должны быть подходящие условия и достаточное количество времени для ночного сна. Если женщина в силу домашних забот и рабочих обязанностей спит менее 6 ч в день, то речь идет о депривации сна, а не об инсомнии.

В помощь практическому врачу предлагаем некоторые стандартные группы вопросов, касающиеся сна и его нарушений.

1. Определение базовых составляющих инсомнии:
 - a. Бывает ли так, что вам трудно заснуть вечером или вы просыпаетесь ночью и вам трудно уснуть снова?
 - b. Бывает ли так, что вы просыпаетесь рано утром, не можете заснуть и потому не высыпаетесь? Сколько раз в неделю это происходит?
2. Уточнение условий сна:
 - a. Во сколько вы ложитесь спать? В какое время встаете?
 - b. Есть ли у вас подходящие условия для ночного сна?
 - c. Сколько вам нужно времени, чтобы высыпаться? Сколько вы спите?
3. Выявление нарушений бодрствования:
 - a. Сказываются ли проблемы со сном на вашем самочувствии днем?
 - b. Испытываете ли вы вялость, сонливость, усталость, раздражительность?

- c. Если бы нарушения сна отсутствовали, эти симптомы остались или ушли бы?
4. Выявление синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС):
 - a. Храпите ли вы? Если да, то говорил ли вам кто-то, что у вас словно замирает дыхание во время сна?
 - b. Бывает ли так, что вы просыпаетесь и вам не хватает воздуха или пересохло во рту? Встаете ли вы по ночам в туалет? Как часто?
 - c. Когда вы лучше чувствуете себя, утром или вечером? Бывают ли у вас головные боли и повышение давления утром?
 5. Выявление синдрома беспокойных ног (СБН):
 - a. Когда вы спокойно отдыхаете вечером или ложитесь спать, возникают ли у вас неприятные ощущения в ногах?
 - b. Становится ли вам легче, если вы двигаете ногами или ходите?
 6. Оценка гигиены сна:
 - a. Вы ложитесь спать и встаете в одно и то же время или в разное?
 - b. Приходится ли вам отсыпаться по выходным?
 - c. Используете ли вы вечером и ночью компьютер или гаджеты?

Первобеременные женщины обычно имеют более выраженные нарушения сна, поскольку еще не имеют опыта планирования распорядка дня во время беременности. Они тратят больше сил на адаптацию к новому для них состоянию, особенно во II и III триместрах [9]. Относительно часто нарушения сна возникают, если вторая беременность следует вскоре за первой, и женщине нужно уделять много времени заботе о старшем ребенке. Из этого вытекают две рекомендации. Еще в первую беременность следует познакомить женщину с правилами гигиены сна (табл. 2). Более подробная информация о принципах и правилах гигиены сна для пациентов доступна на портале зонасна.рф. Следует также предупредить женщину о необходимости соблюдения интергенеративного интервала.

Инсомния во время беременности идет рука об руку с депрессией. Сочетание тревожности и подавленности с нарушенным сном формирует характерный порочный круг, который после родов обычно только усиливается. У женщин с высоким риском депрессии наблюдаются навязчивые негативные мысли, ночное умственное возбуждение и тревожные мысли и переживания о грядущих родах и послеродовом периоде. Все это создает почву для формирования перинатальной и послеродовой депрессии [10], которая повышает риск перинатальных акушерских осложнений, затрудняет заботу о ребенке в послеродовом периоде, повышает вероятность формирования расстройства сна у младенца [11]. Поэтому, оценивая состояние беременной женщины, следует быть настороже и помнить о «красных флагах» психических расстройств. На депрессивное расстройство указывают жалобы женщины на уныние, чувство тоски с ощущением пустоты или тяжести в груди, ком в горле. Женщины могут отмечать возникающие у них тревогу, страх, потерю интереса к вещам, которые ранее приносили удовольствие (ангедония). Также они часто отмечают нарастающее нервное напряжение, раздражительность, усталость, чувство разбитости, снижение способности к концентрации. Часто наблюдается ухудшение аппетита или переедание. В тяжелых случаях возникают суицидальные мысли и намерения. Если у женщины есть признаки депрессивного или иного аффективного расстройства, то ее нарушения сна, скорее всего, вторичны, и в этом случае лечение должен проводить психиатр или невролог.

Таблица 3. Основные группы снотворных препаратов и беременность				
Table 3. Main groups of sedative agents and pregnancy				
Группа	Механизм	Риски	Беременность	Лактация
Бензодиазепины (Феназепам, клоназепам и др.)	Усиливают активность системы ГАМК	Синдром вялого ребенка, синдром отмены у ребенка, риск падения у матери, риск привыкания и зависимости [14, 15]	Только по жизненным показаниям	Запрещены
Z-группа (зопиклон, золпидем, залеплон)	Агонисты ГАМК, снижают латенцию ко сну и повышают качество сна	Могут повышать риск преждевременных родов, низкой массы тела при рождении, синдрома отмены	Зопиклон и золпидем запрещены, залеплон не рекомендуется	Запрещены
Блокаторы H1-рецепторов гистамина (доксиламин, дифенгидрамин и др.)	Блокируют рецепторы гистамина, снижая уровень возбуждения в нервной системе, облегчая наступление сна [16]	Безопасны при соблюдении режима и сроков приема	Доксиламин разрешен на протяжении всей беременности	Не рекомендуется ввиду недостаточного количества исследований
Фитопрепараты (валериана, пустырник, ромашка)	Точный механизм действия неизвестен, вероятно, связан с усилением ГАМКергической передачи	Валериана снижает уровень цинка в мозгу плода, применение ромашки связано с преждевременными родами и другими осложнениями	Не рекомендуются (ромашка) или запрещены (валериана, пустырник)	Не рекомендуются (ромашка) или запрещены (валериана, пустырник)
Препараты мелатонина	Регулируют суточный ритм сна и бодрствования, оказывает слабое седативное действие	Недостаточно изучены, есть данные о синергизме мелатонина с окситоцином	Запрещены	Запрещены
Седативные антидепрессанты, антипсихотики и др.	Воздействие на различные нейротрансмиттеры в ЦНС	В целом недостаточно изучены при беременности, имеется риск адаптационного синдрома новорожденного	Большинство либо запрещено, либо требует оценки рисков и пользы в каждом отдельном случае [17]	Недостаточно изучены, в основном запрещены

Примечание. ГАМК – γ-аминомасляная кислота.

Чтобы разграничить физиологические изменения сна и признаки инсомнии у беременной, полезно знать основные факторы, которые нарушают сон женщины. В I триместре сон может быть нарушен из-за тошноты и рвоты (hyperemesis gravidarum). Начиная примерно с 10-й недели ночной сон становится менее глубоким и женщина чаще просыпается из-за ночных позывов к мочеиспусканию. Начиная со II триместра женщину беспокоят движения плода, а также изжога и нарушения дыхания из-за давления матки на диафрагму, ночной храп [12]. Повышенные уровни прогестерона и пролактина за счет седативного действия частично компенсируют эти проблемы, но не всегда и не полностью. Тем более они не могут компенсировать симптоматику крампи, СБН и СОАС.

Медикаментозная терапия инсомнии при беременности

Чтобы подобрать лечение, следует определиться с *клинической формой инсомнии* у женщины. Согласно МКРС-3 таких форм существует три: острая (кратковременная), хроническая и неуточненная. Диагноз *неуточненной инсомнии* ставится обычно, когда имеющиеся проявления не подпадают под критерии острой или хронической инсомнии, и может быть поставлен временно.

Диагноз *хронической инсомнии* можно выставить, если состояние женщины соответствует критериям инсомнии и расстройства сна длиться более 3 мес. Выделяют несколько форм хронической инсомнии: психофизиологическая инсомния, инсомния при психических нарушениях, инсомния при болезнях внутренних органов, инсомния на фоне СБН, инсомния при приеме лекарственных средств. Хроническая инсомния плохо отвечает на терапию снотворными, требует назначения противосудорожных, антидепрессантов и антипсихотиков, подбора и коррекции терапии. Большинство этих препаратов во время беременности либо запрещено, либо недостаточно изучено. Инструкция по применению препарата обычно содержит следующую формулировку: «Адекватных исследований безопасности применения во

время беременности не проводилось. Применение во время беременности допустимо, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода». На практике это, к сожалению, означает, что любой побочный эффект или нежелательное явление могут стать поводом для преследования врача. Поэтому назначать эту терапию беременным должен только специалист, сведущий в вопросах безопасности психофармакотерапии.

Диагноз *острой инсомнии* можно выставить, если состояние женщины соответствует критериям инсомнии, расстройства сна длиться *менее 3 мес*, а также если в анамнезе есть фактор, который спровоцировал нарушение сна. Обычно это межличностный конфликт, трудности на работе, смена работы или места жительства, госпитализация или болезнь. Острая инсомния хорошо отвечает на терапию снотворными [13]. В практике акушера-гинеколога чаще встречается именно острая инсомния.

При острой инсомнии во время беременности женщине нужно по возможности скоро восстановить сон. Для этого предпочтительна медикаментозная терапия. К сожалению, большинство препаратов для нормализации сна (за исключением блокаторов центральных H1-гистаминовых рецепторов) во время беременности либо противопоказано, либо недостаточно изучено. Основные группы снотворных препаратов перечислены в табл. 3 [14–17].

Таким образом, существует единственная группа препаратов, разрешенных для применения при инсомнии у беременных. Речь идет о **блокаторах центральных H1-гистаминовых рецепторов** (антигистаминные препараты). Эта группа препаратов делится на два поколения. Молекулы I поколения липофильны, легко проникают через гематоэнцефалический барьер и угнетают гистаминергическую передачу, способствуют развитию сонливости. Молекулы II поколения в ЦНС практически не попадают и используются для коррекции аллергических симптомов.

Сравним доступные в Российской Федерации антигистаминные I поколения (табл. 4) [18, 19]:

Таблица 4. Антагонисты H1-рецепторов гистамина I поколения [18, 19]**Table 4. First generation histamine H1-receptor antagonists [18, 19]**

Вещество	T _{max} , ч	Длительность эффекта, ч	Связывается с белками плазмы, %	T _{1/2} элиминации, ч	Суточные дозы, мг
Дифенгидрамин	1,7	12	>95	9,2±2,5	10–150
Доксиламин	2,4	7,5	38	10,3	7,5–50
Клемастин	6	До 24	na	21,5	1–6
Хлоропирамин	2	6	93%	14	25–200

- Дифенгидрамин применяется в составе литических смесей и для облегчения симптомов аллергии. Как снотворное широко применяется в США. В РФ в силу низкой стоимости и злоупотребления лицами с зависимостью таблетированные формы доступны в ограниченном количестве аптек. Во время беременности применение допустимо только с осторожностью и по строгим показаниям.
- Доксиламин широко применяется как снотворное в Европе и США. Это единственное снотворное, которое можно рекомендовать беременным женщинам на протяжении всего срока беременности.
- Клемастин используется как средство от кожного зуда, дерматита, крапивницы и других аллергических реакций. Его седативный эффект рассматривается как побочный, и поэтому антигистаминные II поколения предпочтительнее. При беременности и лактации применение противопоказано.
- Хлоропирамин – это также средство для лечения аллергических реакций, а также комплексной терапии для ле-

чения острых респираторных заболеваний и кишечных инфекций у детей. При беременности и лактации применение противопоказано.

Таким образом, доксиламин оказывается единственным снотворным, рутинное применение которого допустимо при беременности. Препарат начинает действовать через 20–30 мин после приема, поэтому принимать его следует за полчаса до отхода ко сну. T_{max} достигается через 2,4 ч, поэтому доксиламин помогает не просто уснуть, а еще и поддерживать сон, избавляя пациента от ночных пробуждений. Эффект длится до 7,5 ч, поэтому утром пациенту легче проснуться и встать, последствие доксиламина минимально. T_{1/2} элиминации длится 10,3 ч – через сутки после приема доксиламин полностью покидает организм и не обладает накопительным эффектом [20].

Эффективность и безопасность доксиламина

Доксиламин изучен меньше по сравнению с другими снотворными препаратами. Причиной тому служит его история. Доксиламин открыт в начале 1950-х годов и прошел

регистрацию как действующее вещество в 1956 г. В те годы еще не сложилась общепринятая сегодня трехэтапная процедура оценки эффективности и безопасности. Кроме того, в США, основном драйвере внедрения этой процедуры, традиционно более популярны препараты на основе дифенгидрамина. В США и Европе доксиламин с момента выхода на рынок относился к группе препаратов безрецептурного отпуска (over-the-counter, OTC).

Подробный анализ клинических исследований эффективности доксиламина приведен в обзоре К.Н. Стрыгина (2018 г.) и других работах. Снотворный эффект доксиламина сопоставим с золпидемом, при этом он обладает хорошей переносимостью и безопасностью. В ряде отечественных и зарубежных исследований показано, что у доксиламина мало выражено или отсутствует последствие, его хорошо переносят пациенты с инсомнией на фоне гипертонической болезни, а также что он эффективен при нарушениях сна в рамках аффективных и личностных расстройств [21, 22]. Таким образом, по совокупности данных об эффективности и безопасности доксиламин представляется приоритетным действующим веществом для коррекции нарушений сна у беременных. В РФ доступно несколько препаратов доксиламина, одним из которых является Слипзон® (KRKA, Словения).

Доксиламин (Слипзон®) следует применять для лечения острой инсомнии или преходящих нарушений сна, еще не сложившихся в полную картину клинического синдрома. Слипзон® применяется по 7,5 мг (1/2 таблетки) или 15 мг (1 таблетка) за 15–30 мин до отхода ко сну. В отдельных случаях доза может быть временно увеличена до 30 мг (2 таблетки). Продолжительность лечения обычно составляет от 2 до 5 дней, что позволяет купировать нарушение сна и не дать ему перейти в более устойчивую форму.

Безопасность доксиламина

Фармакокинетика и метаболизм доксиламина у человека отличаются от других млекопитающих, в частности крыс. Известно, что доксиламин метаболизируется ферментами цитохрома 2D6, 1A2, 2C9 и выводится в большей степени с мочой; T_{max} составляет 2,4 ч, $T_{1/2}$ составляет 10,3 ч. Фармакодинамика доксиламина дозозависима, интраназальное введение не превосходит пероральное [23–25].

Судя по исследованиям, проведенным на дифенгидраме, антигистаминные I поколения служат не только субстратом, но и ингибитором CYP 2D6. Это следует учитывать, назначая препараты, которые задействуют этот метаболический путь: метопролол, трамадол, антипсихотические препараты, трициклические антидепрессанты, антиаритмические препараты [26, 27]. Также известно, что флавоноиды в составе грейпфрутового сока способны влиять на активность ферментов, участвующих в метаболизме антигистаминных [28]. Неизвестно, значим ли этот эффект для доксиламина, однако желательно не сочетать его прием с грейпфрутовым соком.

Беременность и лактация

Доксиламин в виде монотерапии и в сочетании с пиридоксином безопасен для применения на протяжении всей беременности. Метаанализ 24 контролируемых исследований (около 200 тыс. женщин) показал, что применение антигистаминных препаратов в I триместре беременности не повышает риск врожденных аномалий или даже оказывает протективный эффект (отношение шансов 0,76, 95% доверительный интервал 0,60–0,94) [29]. Доксиламин – единственный из антигистаминных действующих веществ имеет категорию А безопасности во время беременности, по данным Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США.

В базе данных LactMed, посвященной фармакотерапии во время лактации, указано, что в маленьких дозах при эпизодическом приеме доксиламина нежелательные явления маловероятны. Исследований уровня доксиламина у матери и ребенка не проводилось. В одном телефонном исследовании в Канаде женщины указывали, что прием доксиламина в 10% случаев вызывает у ребенка раздражительность и колики, в 1,6% – сонливость. Ни в одном случае детям не потребовалась врачебная помощь [30]. Тем не менее ввиду ограниченности данных препараты доксиламина, доступные в РФ, запрещены для применения во время лактации.

Побочное действие

Антигистаминные действующие вещества практически не влияют на синтез и высвобождение гистамина, поэтому потенциальные нежелательные явления на фоне приема доксиламина могут возникнуть за счет его влияния на рецепторы. Сухость слизистой рта, обострение глаукомы и потенциальное снижение когнитивных функций связаны с М-холиноблолирующим действием. Нарушения сенсорных и моторных реакций – с гистаминаргическим и М-холиноблолирующим действием. Все антигистаминные препараты I поколения влияют на способность управлять транспортными средствами и механизмами. При этом данных именно по доксиламину в литературе не встречается [31]. Так или иначе, рекомендуя доксиламин, следует также рекомендовать воздержаться от управления автомобилем в утренние часы. Антигистаминные препараты способны обострить течение глаукомы – состояния, связанного с повышенным внутриглазным давлением. В частности, описаны случаи повышения внутриглазного давления на фоне применения прометазина, циметидина, ранитидина [32]. Механизм этого эффекта связан со зрачковым блоком, который наступает из-за холиноблолирующего действия препарата. В связи с этим доксиламин, как и другие препараты с подобным действием, противопоказаны при закрытоугольной глаукоме.

Заключение

Слипзон® (доксиламин) – эффективный и безопасный снотворный препарат, разрешенный к применению во всех триместрах беременности ввиду доказанных безопасности и эффективности. Слипзон® следует рекомендовать при преходящих нарушениях сна или острой инсомнии на фоне одного или нескольких стрессовых факторов. Нормализация сна способствует стабилизации эмоционального состояния женщины, улучшению ее самочувствия и качества жизни. Слипзон® (доксиламин) также допустимо использовать в комплексном лечении нарушений сна во время беременности.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of his authorship with the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании KRKA. При подготовке рукописи автор сохранил независимость мнения.

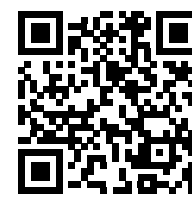
Funding source. This study was supported by KRKA. During the preparation of the manuscript, the author maintained his independence of opinion.

Литература/References

- Wang R, Xu M, Yang W, et al. Maternal Sleep during Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Investig*. 2022;13(7):1262-76. DOI:10.1111/jdi.13770
- Hawkins M, Marcus B, Pekow P, et al. Physical Activity and Sleep Quality and Duration During Pregnancy Among Hispanic Women: Estudio PARTO. *Behav Sleep Med*. 2019;17(6):804-17.
- Мадаева И.М., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., и др. Особенности паттерна сна при беременности. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014;1-2:93-7 [Madaeva IM, Kolesnikova LI, Protopopova NV, et al. Features of the Sleep Pattern During Pregnancy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;1-2:93-7 (in Russian)].
- Yang Z, Zhu Z, Wang C, et al. Association between Adverse Perinatal Outcomes and Sleep Disturbances during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):166-74.
- Wong PF, D'Cruz R, Hare A. Sleep Disorders in Pregnancy. *Breathe (Sheff)*. 2022;18:220004.
- Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5 Suppl):S7-10.
- Poluektov MG, Tsentradze SL. A contemporary conception of insomnia syndrome and its treatments in view of International classification of sleep disorders. *Zhur Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova*. 2014;114(11):92-7.
- Sedov ID, Anderson NJ, Dhillon AK, Tomfohr-Madsen LM. Insomnia Symptoms during Pregnancy: A Meta-Analysis. *J Sleep Res*. 2021;30(1):e13207.
- Lee KA, Zaffke ME, McEnany G. Parity and Sleep Patterns during and after Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):14-8.
- Kalmbach DA, Cheng P, Drake CL. A Pathogenic Cycle between Insomnia and Cognitive Arousal Fuels Perinatal Depression: Exploring the Roles of Nocturnal Cognitive Arousal and Perinatal-Focused Rumination. *Sleep*. 2021;44(6):zsab028. DOI:10.1093/sleep/zsab028
- Lin X, Zhai R, Mo J, et al. How Do Maternal Emotion and Sleep Conditions Affect Infant Sleep: A Prospective Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):237. DOI:10.1186/s12884-022-04504-6
- Baratte-Beebe KR, Lee K. Sources of Midsleep Awakenings in Childbearing Women. *Clin Nurs Res*. 1999;8:386-97.
- Ляшенко Е.А., Левин О.С. Расстройства сна в клинической практике. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2017;1:22-8 [Liashenko IeA, Levin OS. Rasstroistva sna v klinicheskoi praktike. *Sovremennaiia terapiia v psikiatrii i nevrologii*. 2017;1:22-8 (in Russian)].
- Pollmann AS, Murphy AL, Bergman JC, Gardner DM. Deprescribing Benzodiazepines and Z-Drugs in Community-Dwelling Adults: A Scoping Review. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015;16:19.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in Pregnancy. *N Engl J Med*. 1998;338(16):1128-37.
- Sullivan SS, Guilleminault C. Emerging Drugs for Insomnia: New Frontiers for Old and Novel Targets. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009;14(3):411-22.
- McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, et al. British Association for Psychopharmacology Consensus Guidance on the Use of Psychotropic Medication Preconception, in Pregnancy and Postpartum 2017. *J Psychopharmacol*. 2017;31(5):519-52.
- Simons FER. Advances in H1-Antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2203-17.
- Martínez-Gómez MA, Carril-Avilés MM, Sagrado S, et al. Characterization of Antihistamine-Human Serum Protein Interactions by Capillary Electrophoresis. *J Chromatogr A*. 2007;1147(2):261-9.
- Friedman H, Greenblatt DJ, Scavone JM, et al. Clearance of the Antihistamine Doxylamine. Reduced in Elderly Men but Not in Elderly Women. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16(5):312-6.
- Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;2:45-53 [Burchakov DI, Tardov MV. Insomnia in general practice: the role of doxylamine. *Meditsinskii sovet*. 2020;2:45-53 (in Russian)].
- Стрыгин К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4-2):73-82 [Strigin KN. The role of central histamine receptor blockers in the treatment of insomnia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. SS Korsakova*. 2018;118(4-2):73-82 (in Russian)].
- Allison M, Hale C. A Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Doxylamine in Subjects with Chronic Intermittent Sleep Impairment. *Drugs R D*. 2018;18(2):129-36.
- Pelser A, Müller DG, du Plessis J, et al. Comparative Pharmacokinetics of Single Doses of Doxylamine Succinate Following Intranasal, Oral and Intravenous Administration in Rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2002;23(6):239-44.
- Friedman H, Greenblatt DJ. The Pharmacokinetics of Doxylamine: Use of Automated Gas Chromatography with Nitrogen-Phosphorus Detection. *J Clin Pharmacol*. 1985;25(6):448-51.
- Hamelin B, Bouayad A, Méthot J, et al. Significant Interaction between the Nonprescription Antihistamine Diphenhydramine and the CYP2D6 Substrate Metoprolol in Healthy Men with High or Low CYP2D6 Activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67(5):466-77.
- Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA, et al. Diphenhydramine Alters the Disposition of Venlafaxine through Inhibition of CYP2D6 Activity in Humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):175-84.
- Bartra J, Valero AL, Del Cuvillo A, et al. Interactions of the H₁. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(Suppl. 1):29-36.
- Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy Outcome Following First Trimester Exposure to Antihistamines: Meta-Analysis. *Am J Perinatol*. 1997;14(3):119-24.
- Ito S, Blajchman A, Stephenson M, et al. Prospective Follow-up of Adverse Reactions in Breast-Fed Infants Exposed to Maternal Medication. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(5):1393-9.
- Popescu FD. H1 Antihistamines and Driving. *J Med Life*. 2008;1(3):262-8.
- Badhu BP, Bhattarai B, Sangraula HP. Drug-Induced Ocular Hypertension and Angle-Closure Glaucoma. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2013;2(3):173-6.

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.11.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU