

Инсомния в психиатрии и общей медицине: структура расстройства и современные методы терапии

В.Э. Медведев¹, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН имени Патриса Лумумбы;

О.В. Котова^{1,2}, кандидат медицинских наук, врач-невролог, психиатр, доцент кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии; вице-президент Международного общества «Стресс под контролем»;

Е.С. Акарачкова², доктор медицинских наук, врач-невролог, Президент Международного общества "Стресс под контролем", заместитель главного врача реабилитационного центра Rehaline;

А.А. Беляев³, невролог, младший научный сотрудник отделения неотложной сосудистой хирургии, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

¹ Факультет непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН имени Патриса Лумумбы (117198, РФ, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 21).

² Международное общество «Стресс под контролем» (115573, РФ, Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40).

³ ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (129090, РФ, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3).

Резюме: Распространенность нарушений сна растет. Нарушения инициирования и поддержания сна наиболее распространены среди пациентов психиатрической и общей медицинской сети. Проблемы инициации сна могут быть связаны с нарушениями циркадного ритма, этиологией которой является нарушение работы внутренних часов человека. Синдром недостаточного сна возникает при регулярном вынужденном или умышленном ограничении длительности сна человеком. Лечение расстройств инициации и поддержания сна требует применения не только психотерапии, но и снотворных препаратов. В статье описывается применение дифенгидрамина, мелатонина и их комбинированной формы — Левросо® Лонг при лечении инсомнии.

Ключевые слова: инсомния, нарушения циркадного ритма, синдром недостаточного сна, дифенгидрамин, мелатонин, Левросо® Лонг.

Insomnia in psychiatry and general medicine: the structure of the disorder and modern methods of therapy

V.E. Medvedev¹, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the Patrice Lumumba National Research Institute of Medical Sciences;

O.V. Kotova^{1,2}, Candidate of Medical Sciences, neurologist, psychiatrist, psychotherapist, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology; Vice-President of the International Society "Stress under Control";

E.S. Akarachkova¹, Doctor of Medical Sciences, neurologist, President of the International Society "Stress under Control", Deputy Chief Physician of the rehabilitation center Rehaline;

A.A. Belyaev³, Neurologist, Junior Researcher at the Department of Emergency Vascular Surgery.

¹ Faculty of Continuing Medical Education of the Patrice Lumumba RUDN Medical Institute (21 Miklukho-Maklaya str., Moscow, RF, 117198).

² The International Society "Stress under Control" (40 Musa Jalil str., Moscow, RF, 115573).

³ GBUZ "Research Institute of SP named after N.V. Sklifosovsky DZM" (3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, RF, 129090).

Sleep initiation problems may be associated with circadian rhythm disorders, the etiology of which is a malfunction of the human internal clock. Insufficient sleep syndrome occurs when a person regularly involuntarily or intentionally limits the duration of sleep. The treatment of sleep initiation and maintenance disorders requires the use of not only psychotherapy, but also sleeping pills. The article describes the use of diphenhydramine, melatonin and their combined form — Levroso® Long in the treatment of insomnia.

Keywords: insomnia, circadian rhythm disorders, insufficient sleep syndrome, diphenhydramine, melatonin, Levroso® Long.

Эпидемиологические исследования демонстрируют высокую распространенность нарушений сна как в психиатрии, так и в общей медицинской практике [1]. Более 20 % населения планеты

предъявляют жалобы на затрудненное засыпание и поддержание сна в вечернее и ночное время, а 46 % — отмечают дневную сонливость [2–4]. В европейских странах нарушения сна (инсомния)

фиксируют 10 % лиц, обращающихся в общую медицинскую сеть в возрасте 25 лет, 35–50 % — в зрелом возрасте [5], в пожилом и старческом — около 70 % [6], а к 95 годам инсомния беспокоит 100 % опрошиваемых [7]. При этом только трудности засыпания (пресомническое расстройство) у пожилых больных встречаются у 71,6 % по сравнению с 51,7 % среди лиц среднего возраста [7]. Около 35 % населения России периодически страдают бессонницей [5], а требующая медикаментозной коррекции выраженная инсомния наблюдается почти у 14 % пациентов, обращающихся за помощью в соматический стационар или поликлинику [8].

Нарушения сна в практике врачей психиатров, неврологов и других специалистов в общей медицине встречаются часто и представляют собой гетерогенную группу расстройств с разнообразными проявлениями. Их адекватная диагностика и лечение могут помочь предотвратить ухудшение течения основного и коморбидных психических расстройств, и соматических (неврологических, желудочно-кишечных, дерматологических, COVID-19 и др.) заболеваний, проявления которых коррелируют с психоэмоциональным статусом [9–12]. Например, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями нарушения сна приводят к увеличению среднесуточного артериального давления (АД) за счет повышения ночного давления, удлинения периода бодрствования с более высокими цифрами АД и роста АД на следующий день, а также сопряжены с большей ночной вариабельностью АД и уменьшением степени ночного снижения АД, что приводит к появлению патологического типа суточной кривой АД (non-dipper), характерного для картины повреждения органов-мишеней и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [7, 13]. Таким образом, инсомния опосредованно увеличивает риск развития острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых событий.

Нарушения качества и продолжительности ночного сна сопряжены со снижением работоспособности, быстрой утомляемостью, невнимательностью, моторной заторможенностью, нарушениями когнитивных способностей, снижением скорости реакций. Недостаточная продолжительность сна существенно повышает риск развития тревожно-депрессивных расстройств, суицидальных тенденций и деменции [14–19]. По данным А. В. Newman с соавт. (1997) и Г. В. Коврова (2000), пациенты с инсомнией имеют более низкие показатели качества жизни по шкалам хронической боли, эмоциональных нарушений и влияния на мыслительные способности, чем больные с такой тяжёлой сердечно-сосудистой патологией, как застойная сердечная недостаточность [20–21].

Нарушения сна обуславливают значительное увеличение использования ресурсов здравоохранения, более высокий уровень отсутствия на работе и снижение производительности труда [22].

В конечном итоге, длительность сна влияет на продолжительность жизни. Установлено, что при длительности сна менее 6 часов, смертность среди мужчин повышается в 1,7 раза, среди женщин — в 1,6 раза [23–24].

Патофизиологически инсомния связана с изменением архитектуры сна [25]. Описаны два типа сна: с быстрым (REM) и медленным (non-REM; NREM) движением глаз. NREM сон делится на четыре стадии, представляющие континуум относительной глубины. Каждая из них имеет уникальные характеристики, в том числе вариации в паттернах мозговых волн и физиологических параметров. В течение периода сна циклически чередуются медленный и быстрый сон. Эпизод сна начинается с короткого периода фазы 1 NREM сна, переходящей в стадию 2, за которой следуют стадии 3 и 4 и, наконец, фаза REM сна. NREM сон составляет 75–80 % от общего времени, проведенного во сне. Каждая из четырех стадий NREM сна связана с определенной мозговой активностью. Стадии сна 3 и 4 совокупно называются медленноволновым сном, большая часть которого приходится на первую треть ночи. Стадия 3 длится всего несколько минут и составляет 3–8 % сна. Самой глубокой фазой NREM является стадия 4, которая длится примерно от 20 до 40 минут в первом цикле и составляет 10–15 %. Из всех стадий NREM сна самый высокий порог пробуждения на стадии 4 [26]. У пациентов с бессонницей снижена представленность стадий 3 и 4 NREM сна и повышена пропорция высокочастотной активности на электроэнцефалограмме в течение ночи [27].

Для пациентов психиатрической и общей медицинской сети наиболее характерна мультифакторная природа нарушений сна: сочетание соматических, психопатологических расстройств и социальных воздействий на фоне органической мозговой дисфункции.

К основным причинам нарушений сна относят психоэмоциональные реакции на субъективно значимые отрицательные и положительные события в жизни человека, психопатологические расстройства (около 40 % больных инсомнией ставится диагноз тревожных или аффективных расстройств [9, 10, 19, 28]).

У больных с деменцией расстройства сна обусловлены нарушением суточного ритма в виде инверсии сна с бодрствованием в ночное время и сонливостью днем [21, 29]. Как правило, эти состояния сопровождаются дезориентированностью, беспокойным поведением, суетливостью,

“сборами в дорогу”, вязанием узлов из постельного белья, извлечением вещей из шкафов, т. е. проявлениями поведенческих расстройств, характерных для деменций позднего возраста.

Важным фактором становления инсомнии считается обострение соматических, особенно неврологических и эндокринно-обменных, сопровождающихся болевым синдромом, заболеваний. Хроническая боль, вызванная остеоартрозом, остеохондрозом, миалгией, различными травмами, может сопровождаться инсомнией [28]. Артериальная гипертония, сердечно-сосудистая недостаточность, гастроэзофагеальный рефлюкс, язвенная болезнь желудка, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и болезнь Паркинсона способствуют возникновению инсомнии [9, 10, 23, 30]. Важно учитывать, что упомянутая соматическая патология не является причиной развития инсомнии сама по себе, а способствует проявлению уже имеющейся предрасположенности к развитию нарушений сна.

Проблемы инициации сна могут быть связаны с нарушениями циркадного ритма из-за “сбоя” работы внутренних часов человека. Нарушения циркадного ритма характеризуются отклонением внутреннего ритма организма (например, сна, пищеварения) от времени суток (проявляется бодрствованием ночью или сном днем). Сменная работа, работа по вечерам и джетлаг (поездки в разные часовые пояса) являются одними из наиболее распространенных причин нарушений работы внутренних часов у здоровых людей. У больных также может наблюдаться такое состояние, не связанное с активностью в течение суток. Отсутствие суточной циркадной адаптации (обычно ритм немного длиннее 24 часов) приводит к постоянному смещению, несинхронной периодичности, по сравнению с ритмом “день-ночь” [31–32]. В периоды значительного расхождения между “внутренним” и “внешним” временем могут возникать нарушения сна (внутренние часы запускают активность в ночное время) и дневная усталость (из-за недосыпания, а внутренние часы требуют отдыха). Эти нарушения диагностируются на основании истории болезни, результатов актиметрии и записей в дневнике сна [33].

Поведенческое расстройство, которое сопровождается нарушением сна и дневного функционирования — синдром недостаточного сна (“поведенчески индуцированный синдром недостаточного сна”, “хроническое недосыпание”), возникает при регулярном вынужденном или умышленном ограничении (необходимость рано вставать на учебу / работу, повышенная активность в вечернее время, компьютер, Интернет, неправильные установки в отношении сна) длительности сна. Главную роль в развитии данного состояния играет существенное несоответствие между потребностью во сне и дли-

тельностью фактического сна, значимость которого недооценивается субъектом. Существенное увеличение времени сна в выходные дни или в отпуске, по сравнению с рабочей неделей, косвенно подтверждает наличие данного расстройства. Для постановки диагноза проведение инструментальных исследований (полисомнографии, множественного теста латентности сна) не требуется. Диагноз подтверждается, если симптомы регрессируют при увеличении длительности сна пациента. При психических расстройствах этот синдром может развиваться на фоне волевых нарушений, когда пациент умышленно не ложится спать, занимаясь малозначимыми делами в вечерне-ночное время, объясняя откладывание сна тем, что “жалко времени на сон”, “сон — пустое времяпрепровождение” [34].

Также провоцируют нарушения сна и развитие инсомнии неблагоприятные внешние условия (шум, влажность и т. д.), интоксикация (алкогольная, наркотическая) [35].

Одной из медицинских причин нарушений сна является бесконтрольный и некорректный прием медикаментов (антидепрессантов, ноотропных или антиастенических препаратов в вечернее время, резкая отмена бензодиазепинов) [21, 35]. Среди лекарственных средств, способствующих развитию инсомнии, выделяют кортикостероиды, бронходилататоры (тербуталин, теофиллин), бета-блокаторы, некоторые антибиотики (хинолоны), гиполипидемические средства, антипаркинсонические препараты (леводопа, селегилин), противокашлевые средства и др. [23, 30].

Предыдущая нозологическая классификация инсомний (ICSD-2) основывалась на представлениях, что бессонница может существовать как первичное расстройство или возникать как вторичная форма нарушения сна, связанная с лежащим в ее основе первичным психическим или неврологическим расстройством. Однако дифференциация между первичными и вторичными подтипами затруднена, если не невозможна. Кроме того, даже если изначально инсомнию вызывает какое-либо заболевание, она часто развивается в самостоятельную патологическую единицу, требующую клинического внимания [36].

Согласно третьей редакции Международной классификации расстройств сна (ICSD-3), бессонница подразделяется на: кратковременную бессонницу (транзиторная инсомния), хроническую бессонницу и другие виды бессонницы [37].

Пациенты, сообщающие о проблемах со сном, описывают следующие три основных симптома:

- Неспособность заснуть или спать всю ночь (нарушения инициирования и поддержания сна);
- Чрезмерная дневная сонливость и гиперсомния [34, 38];
- Двигательные феномены, связанные со сном.

Среди нарушения инициирования и поддержания сна, наиболее распространенных среди пациентов в психиатрической и общей медицинской практике, выделяют бессонницу ранних пробуждений и расстройство наступления сна (пресомническое) с бессонницей частых пробуждений (интрасомнические расстройства) [39]. При этом у различных возрастных категорий больных характер инсомнии различается: если в среднем возрасте преобладают интрасомнические расстройства (94,1 %), то в пожилом — пресомнические (70 %) [40].

Диссомнические нарушения при бессоннице ранних пробуждений представлены преждевременным прекращением сна, сокращением его продолжительности, постсомническим отсутствием чувства отдыха. Пациенты “приспосабливаются” к нарушениям сна, подстраивая под них свой распорядок дня.

Расстройство наступления сна с бессонницей частых пробуждений характеризуется пресомническими трудностями засыпания, частыми ночными пробуждениями, после которых пациент долго не может уснуть, ощущает “поверхностность”, “неглубокий” сон, зачастую в сочетании с кошмарными сновидениями. Проявления бессонницы нередко манифестируют при появлении или усилении тревожных опасений по поводу наличия, течения или исхода психического или соматического заболевания, страха развития в ночные часы панической атаки или инфаркта миокарда и/или инсульта, а также смерти во время сна. Со временем у пациентов формируются ипохондрические симптомы: боязливая озабоченность относительно воздействия бессонницы на психическое или соматическое состояние, страх “ожидания вечера”, преувеличенное внимание к отслеживанию изменения качества и продолжительности сна.

Немедикаментозные методы лечения инсомнии рекомендованы в качестве терапии выбора. Например, поведенческие стратегии доказали свою эффективность, что подтверждается данными метаанализов по использованию когнитивно-поведенческой терапии для лечения инсомнии у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, раком или хронической болью [41–43].

Выбор препарата для купирования расстройств сна должен учитывать не только клиническую эффективность (влияние на различные типы инсомнии), но и спектр нежелательных явлений (НЯ), влияние на соматически неблагополучный организм.

Большинство средств, официально зарегистрированных для лечения инсомний, предназначены для терапии транзиторной бессонницы [44–45]. К ним относятся ГАМКергические средства, та-

кие как бензодиазепины и z-гипнотики, а также антагонисты H_1 -гистаминовых рецепторов первого поколения (дифенгидрамин, доксиламин). Для терапии хронической инсомнии чаще используют седативные антидепрессанты, антипсихотики и некоторые антиконвульсанты (стабилизаторы настроения) [19, 37, 46, 47].

Ранее, активно использовавшиеся для коррекции бессонницы у пациентов анксиолитики бензодиазепинового ряда, при достаточной эффективности не во всем удовлетворяют требованиям безопасности и переносимости препаратов. Так, например, в литературе приводятся данные о высокой частоте возникновения НЯ бензодиазепинов в тех случаях, когда инсомния формируется на фоне неврологической патологии [2, 20, 30]. В первую очередь речь идет о развитии чрезмерной седации, которая увеличивает выраженность когнитивных нарушений, приводит к снижению внимания, сонливости в дневные часы, а также о возникновении атаксии, миорелаксации, угнетении дыхательного центра [2, 20, 30].

Таким образом, на сегодняшний день в условиях полиморбидности и полипрагмазии наиболее перспективным методом терапии расстройств сна представляется использование гипнотиков небензодиазепинового ряда [25, 44, 46].

Симптоматическое лечение Z-гипнотиками должно быть кратковременным, до 4 недель. При этом установлено, что при приеме имидазопиридинового снотворного золпидема частота возникновения НЯ — 8,6 %, что, хотя и меньше, чем у большинства бензодиазепинов, однако спектр НЯ шире: возбуждение, дрожь в теле, тяжесть в голове, нарушение внимания, дневная сонливость и т. д. [25, 46, 48]. Кроме того, золпидем более эффективен при расстройствах наступления сна с бессонницей частых пробуждений, чем при бессоннице ранних пробуждений.

К снотворным препаратам относится блокатор гистаминовых рецепторов первого поколения — дифенгидрамин. Его влияние на центральную нервную систему обусловлено блокадой H_3 -гистаминовых рецепторов мозга и угнетением центральных холинергических структур.

Эффективность препарата в отношении инсомнии показана в нескольких рандомизированных исследованиях. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов, страдающих легкой и умеренно выраженной инсомнией, использовалась двухнедельная перекрестная схема, в ходе которой все больные получали как дифенгидрамин (50 мг перед сном), так и плацебо в течение одной недели каждый. В результате дифенгидрамин улучшал различные параметры сна, включая латентность сна, в значительно большей степени, чем плацебо. Кроме того, пациенты, при-

нимавшие дифенгидрамин, сообщали, что чувствовали себя более отдохнувшими на следующее утро и предпочитали препарат дифенгидрамин плацебо, несмотря на большее количество НЯ [49].

В другом двойном слепом исследовании эффективности дифенгидрамина (в дозах 12,5 мг, 25 мг и 50 мг на ночь) у пациентов с психическими расстройствами и инсомнией общее состояние больных "немного улучшилось" в 62,5 % наблюдений (группа, получающая 12,5 мг препарата), в 60 % на 25 мг и в 67,4 % на 50 мг дифенгидрамина на ночь в течение 2 недель. НЯ наблюдались в общей сложности у 7,6 % пациентов, но не расценивались как "серьезные". Никаких симптомов, указывающих на лекарственную зависимость, выявлено не было. Общее улучшение не зависело от факторов, связанных с состоянием пациента, за исключением наличия или отсутствия предшествующего лечения бессонницы. У пациентов, которые ранее не получали лечения, снотворный эффект дифенгидрамина был значительно выше. Дозозависимое усиление снотворного эффекта также наблюдалось у пациентов, которые ранее не получали никакого лечения. Таким образом, дифенгидрамин оказался эффективен при лечении бессонницы, но выраженность эффекта зависела от предшествующего медикаментозного лечения инсомнии [50].

Препараты на основе мелатонина — ещё одна группа средств, которые зарекомендовали себя при нарушениях сна и хорошо переносятся пациентами всех возрастов, не вызывая зависимости. Действие аналогов мелатонина реализуется за счет мембранных рецепторов MT_1 и MT_2 , оказывающих модулирующее влияние на архитектуру сна. Активация рецептора MT_2 увеличивает продолжительность медленноволнового сна, а MT_1 — вызывает снижение длительности медленноволнового сна [52].

Многочисленные клинические исследования демонстрируют эффективность аналогов мелатонина при нарушениях засыпания у пациентов разных возрастных групп, в том числе детей с расстройствами аутистического спектра [53], с дефицитом внимания и гиперактивностью [54], а также у подростков, страдающих депрессией [55]. Кроме того, мелатонин оказывается эффективным у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертоническая болезнь) [56]. Также во всех исследованиях установлено положительное модулирующее влияние мелатонина на циркадианный ритм «сон-бодрствование» и эффективность сна [57]. Мелатонин и его агонисты имеют достаточный уровень доказательности при синдроме задержки и опережающей фазы сна и синдроме нерегулярного цикла «сон-бодрствование» [52].

В систематическом обзоре, оценивающем доказательств эффективности и безопасности разных снотворных средств, используемых в амбулаторных условиях для лечения бессонницы у пожилых людей в возрасте 65 лет и старше, сравнивали различия в среднем общем времени сна, латентности сна, эффективности сна и количестве пробуждений, наряду с конечными точками безопасности, такими как психомоторные способности, когнитивные способности и профили НЯ. Согласно заключению авторов, дифенгидрамин оказывает статистически значимое усиление седативного эффекта и уменьшение количества пробуждений, но не было показано, что он менее или более безопасен, чем сравниваемые препараты. По мнению авторов обзора, статистически значимое положительное влияние на показатели сна без проблем с безопасностью демонстрирует мелатонин. В итоге, исследователи делают вывод, что дифенгидрамин и мелатонин эффективны в улучшении многих показателей сна, вызывая минимальные НЯ [51].

В связи с установленными эффектами на показатели сна и сравнительно хорошей переносимостью дифенгидрамина и мелатонина, особый интерес вызывает новый комбинированный препарат Левросо® Лонг, доступный пациентам в дозировке 25 мг дифенгидрамина и 3 мг мелатонина, капсулы с модифицированным высвобождением.

Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Левросо® Лонг у пациентов с инсомнией, показало, что препарат в разных дозировках по параметрам эффективности превосходит монотерапию как дифенгидрамином (25 и 50 мг), так и мелатонином (3 мг) (рис. 1.), а соотношение польза / риск исследуемого препарата является благоприятным по сравнению с монотерапией. У пациентов, получавших фиксированную комбинированную терапию дифенгидрамином + мелатонином, наблюдалось снижение показателей шкалы ISI (Insomnia Severity Index) в среднем на 12,4 балла. При этом различия между фармакокинетикой дифенгидрамин 25 мг + мелатонин 3 мг и дифенгидрамин 50 мг + мелатонин 3 мг на 10-й день недостоверны (0,04 балла) [58].

Клинически авторы исследования отмечают дополнительный эффект препарата: комбинация обеспечивает быстрое засыпание и высокое качество сна. В отличие от многих снотворных, комбинация не вызывает привыкания и рикошетной бессонницы, которая характеризуется возвращением нарушения сна после резкого прекращения терапии [58].

Таким образом, причины инсомнии, широко представленной среди пациентов психиатрической и общей медицинской сети, разнообразны.

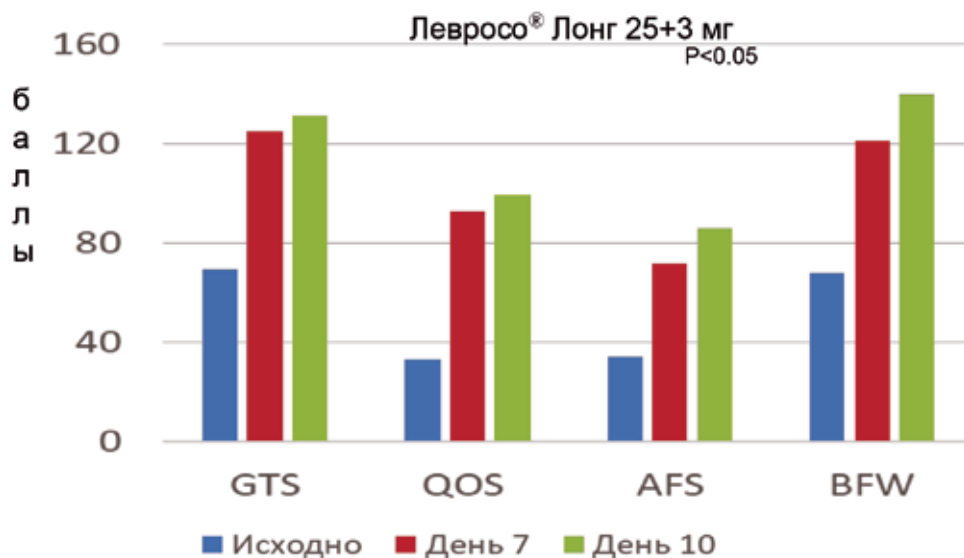


Рис. 1. Терапия Левросо® Лонг — Анкета оценки сна Лидса (GTS — засыпание, QOS — качество сна, AFS — пробуждение после сна, BFW — поведение после пробуждения)

Levroso® Long therapy — Leeds Sleep Assessment Questionnaire (GTS— rash, QOS — sleep quality, AFS — wake-up after sleep, BFW — wake-up management)

Правильное и своевременное установление причин нарушений сна у каждого пациента дает возможность правильно разработать стратегию терапии, в том числе с применением снотворных препаратов и не допустить хронификации расстройств сна. При выборе фармакотерапии необходимо ориентироваться не только на эффективность, но и на переносимость назначаемых препаратов. Одним из потенциальных препаратов выбора для лечения инсомнии может стать комбинация дифенгидрамина с мелатонином — Левросо® Лонг.

Литература

1. Qaseem A., Kansagara D., Forcica M.A., Cooke M., Denberg T.D. 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. *Ann Intern Med.* 2016;165:125–133.
2. Ball E.M. Sleep disorders in primary care. *Compr Psychiatry.* 1997;23:25–30.
3. Morin C.M., Drake C.L., Harvey A.G., Krystal A.D., Mamber R., Riemann D., Spiegelhalder K. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Sep 3;1:15026. doi: 10.1038/nrdp.2015.26. PMID: 27189779.
4. Buysse D.J. Insomnia. *JAMA.* 2013 Feb 20;309(7):706–16. doi: 10.1001/jama.2013.193. PMID: 23423416; PMCID: PMC3632369
5. Романов А.И. Организационные основы сомнологической службы. *Лечный врач.* 1998;3: <https://www.lvrach.ru/1998/03/4526813>
6. Шакирова И.Н. Доксиламин как перспективное средство лечения инсомнии в пожилом и старческом возрасте *Consilium Medicum.* 2006;12: 82–86.
7. Новинский А.А., Фролова Л.И., Головина О.В., Остроумова О.Д. Артериальная гипертония и нарушения сна *Consilium Medicum.* 2008;12:22–27.
8. Козырев В.Н. Модели интеграции психиатрической службы в систему медицинской помощи населению. Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. д.м.н. 1996; <http://www.mentalhealth.ru/dissert/kozirev.html>
9. Медведев В.Э. Проблема инсомнии в общей медицине. *Consilium Medicum [неврология, ревматология].* 2011;9:28–31.
10. Котова О.В., Медведев В.Э., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Ковид-19 и стресс-связанные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2021;121(5-2):122–128. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121052122>
11. Котова О.В., Полуэктов М.Г., Медведев В.Э., Беляев А.А., Акарачкова Е.С. Расстройства сна при постковидном синдроме — проблема психиатрии или неврологии? *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122 (5 вып. 2): 23–28. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205223>
12. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Рябоконь И.В. Влияние стресса на сон человека. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013; 113(12): 117–120.
13. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А. Нарушения сна у больных с артериальной гипертензией — возможный фактор риска и предиктор сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. *Кардиология.* 1999;6: 18–22.
14. Вейн А.М., Левин Я.И. Нарушения сна и бодрствования. В кн.: *Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т. Т. 2.* Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. М.: Медицина, 2001: 391–399.
15. Гусев Е.И., Никифоров А.С., Гехт А.Б. Лекарственные средства в неврологической клинике: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
16. Li M., Zhang X-W., Hou W-S., Tang Z-Y. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2014;176:1044–1047.
17. Anothaisintawee T., Reutrakul S., Van Cauter E., Thakkinstian A. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;30:11–24.
18. Shi L., Chen S-J., Ma M-Y., et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;40:4–16.
19. Everitt H., Baldwin D.S., Stuart B., Lipinska G., Mayers A., Malizia A.L., Manson C.C., Wilson S. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 14;5(5):CD010753. doi: 10.1002/14651858.CD010753.pub2. PMID: 29761479; PMCID: PMC6494576.

20. Newman A.B., Enright P.L., Manolo T.A., et al. Sleep disturbance, psychosocial correlates, and cardiovascular disease in 5201 older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 1997; Jan; 45(1):1-7.
21. Ковров Г.В. Механизмы сна при остром и хроническом стрессе. Дис. д-ра мед. наук. М., 2000.
22. Kucharczyk E.R., Morgan K., Hall A.P. The occupational impact of sleep quality and insomnia symptoms. *Sleep Med Rev.* 2012;16:547-559.
23. Соколова Л.П., Кислый Н.Д. Инсомнии Нарушения сна у пожилых: особенности терапии. *Consilium Medicum.* 2007; 2:133-137.
24. Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *SLEEP.* 2008; 31: 1071-1078.
25. Медведев В.Э., Титова Н.В., Милюхина И.В., Шагиахметов Ф.Ш., Борукаев Р.Р., Кольванова И.В. Медленноволновой сон и возможности современной терапии инсомний. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(8):49-55. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308149>
26. Carskadon M., Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 13-23.
27. Walsh J.K. Enhancement of slow wave sleep: implications for insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2009 Apr 15;5(2 Suppl):S27-32. PMID: 19998872; PMCID: PMC2824211.
28. Полуэтов М.Г. Инсомния: теория и практические аспекты. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2009;6:18-23.
29. Daley M., Morin C.M., LeBlanc M., et al. The Economic Burden of Insomnia: Direct and Indirect Costs for Individuals with Insomnia Syndrome, Insomnia Symptoms, and Good Sleepers. *Sleep.* 2009; 32 (1): 55-64.
30. George C.F. Perspectives on the management of insomnia in patients with chronic respiratory disorders. *Sleep.* 2000;23(suppl 1): 31-35.
31. Morgenthaler T.I., Lee-Chiong T., Alessi C., et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An american academy of sleep medicine report. *Sleep.* 2007;30:1445-1459.
32. Emens J.S., Laurie A.L., Songer J.B., Lewy A.J. Non-24-hour disorder in blind individuals revisited: variability and the influence of environmental time cues. *Sleep.* 2013;36:1091-1100.
33. Emens J.S., Eastman C.I. Diagnosis and treatment of non-24-h sleep-wake disorder in the blind. *Drugs.* 2017;77:637-650.
34. Стрыгин К.Н. Современная рубрификация гиперсомний, их диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия,* 2015; № 53: 64-70.
35. Калмыкова Т.Н., Сирота Н.В. Расстройства сна: фармакологическая коррекция. *Нов. мед. и фармации.* 2004; 8.
36. Insomnia. Placeholder — chapter table of contents. <https://aasm.org/wp-content/uploads/2022/05/ICSD-3-TR-Insomnia-Draft.pdf>
37. Kaur H., Spurling B.C., Bollu P.C. Chronic Insomnia. [Updated 2023 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136/>
38. Котова О.В., Беляев А.А., Медведев В.Э., Акарачкова Е.С., Зуйкова Н.Л., Салынцев И.В., Палин А.В., Паршакова Е.С. Гиперсомния при психических расстройствах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2023;123(5 вып. 2):63-68. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312305263>
39. Touchon J. Sleep induction. *Encephale.* 1992;18:369-377.
40. Маркин С.П. Лечение расстройств сна у людей пожилого возраста с нарушением когнитивных функций. *Consilium medicum. Неврология.* 2009;2:55-60.
41. Ho F.Y.Y., Chan C.S., Tang K.N.S. Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbances in treating posttraumatic stress disorder symptoms: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev.* 2016;43:90-102.
42. Johnson J.A., Rash J.A., Campbell T.S., et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for insomnia (CBT-I) in cancer survivors. *Sleep Med Rev.* 2016;27:20-28.
43. Tang N.K.Y., Lereya S.T., Boulton H., Miller M.A., Wolke D., Cappuccio F.P. Nonpharmacological treatments of insomnia for long-term painful conditions: a systematic review and meta-analysis of patient-reported outcomes in randomized controlled trials. *Sleep.* 2015;38:1751-1764.
44. Котова О.В., Царева Е.В., Медведев В.Э., Беляев А.А., Гушанская Е.В., Фролова В.И., Котельникова И.Г. Клинические аспекты применения препаратов группы имидазопиридинов в терапии нарушений сна, ассоциированных с постковидным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022;122(12): 39-44. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212139>
45. Riemann D., Baum E., Cohrs S., et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen Kapitel, Insomnie bei Erwachsenen“*Somnologie.* 2017;21:2-44.
46. Медведев В.Э., Морозов П.В. Особенности терапии расстройства сна у больных с сердечно-сосудистой патологией. *Справочник поликлинического врача.* 2006; 4: 32-35.
47. Atkin T., Comai S., Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018 Apr;70(2):197-245. doi: 10.1124/pr.117.014381. PMID: 29487083.
48. Vande-Griend J.P., Anderson S.L. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2012;52(6):210-219. doi: 10.1331/JAPhA.2012.12051. PMID: 23229983.
49. Rickels K., Morris R.J., Newman H., Rosenfeld H., Schiller H., Weinstock R. Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol.* 1983 May-Jun; 23(5-6):234-242. doi: 10.1002/j.1552-4604.1983.tb02730.x. PMID: 6348106.
50. Kudo Y., Kurihara M. Clinical evaluation of diphenhydramine hydrochloride for the treatment of insomnia in psychiatric patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol.* 1990 Nov;30(11):1041-1048. doi: 10.1002/j.1552-4604.1990.tb03592.x. PMID: 2243152.
51. Almond S.M., Warren M.J., Shealy K.M., Threatt T.B., Ward E.D. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Over-the-Counter Medications Used in Older People for the Treatment of Primary insomnia. *Sr Care Pharm.* 2021 Feb 1;36(2):83-92. doi: 10.4140/TCP.n.2021.83. PMID: 33509331.
52. Захаров А.В., Хивинцева Е.В. Клиническое применение мелатонина в терапии расстройств сна. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(44):42-47. DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-42-47
53. Goldman S.E., Adkins K.W., Calcutt M.W. et al. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J Autism Dev. Disord.* 2014; Vol. 44 (10): 2525-2535.
54. Holvoet E., Gabriëls L. Disturbed sleep in children with ADHD: is there a place for melatonin as a treatment option? *Tijdschr. Psychiatr.* 2013;Vol. 55 (5):349-357.
55. Bartlett D.J., Biggs S.N., Armstrong S.M. Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options. *Med. J. Aust.* 2013;Vol. 199 (8):16-20.
56. Scheer F.A., Morris C.J., Garcia J.I. et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2012;Vol. 35 (10.):1395-1402.
57. Leonardo-Mendonca R.C., Martinez-Nicolas A., de Teresa Galván C. et al. The benefits of four weeks of melatonin treatment on circadian patterns in resistance-trained athletes. *Chronobiol. Int.* 2015;Vol. 32(8):1125-1134.
58. Попова В.Б., Лейкин З.Н. Результаты сравнительного клинического исследования эффективности и безопасности комбинированного лекарственного препарата Левросо Лонг с препаратами Мелаксен и Димедрол у пациентов с бессонницей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2023;123(5-2):76-81.