

Тревога и нарушения сна в общесоматической практике

О. А. Полякова¹, Е. Ю. Эбзеева¹, А. В. Дубинина¹, С. С. Телкова¹,
А. В. Асоскова¹, Л. Д. Козгунова², О. Д. Остроумова¹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Тревога и нарушения сна являются актуальной проблемой современного здравоохранения, лечение которых необходимо проводить на максимально возможных ранних этапах, поскольку это позволит предотвратить развитие широкого спектра осложнений данных состояний. При этом, учитывая двунаправленную связь между тревогой и нарушениями сна, все большую актуальность приобретают поиск и разработка безопасных и эффективных средств для их коррекции. В качестве основных методов терапии тревожных расстройств и нарушений сна рассматривается назначение комплекса мероприятий немедикаментозного и медикаментозного характера. В данной работе представлены диагностические инструменты, позволяющие врачу общесоматической практики как можно раньше выявить тревогу и нарушения сна (инсомнию) у пациента, и обсуждены терапевтические стратегии применения комбинации глицина с мелатонином у соответствующих больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тревога, тревожное расстройство, нарушение сна, инсомния, мелатонин, глицин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Anxiety and sleep disorders in general practice

O. A. Polyakova¹, E. Yu. Ebzeeva¹, A. V. Dubinina¹, S. S. Telkova¹,
A. V. Asoskova¹, L. D. Kozgunova², O. D. Ostroumova¹

- ¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
- ² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

SUMMARY

Anxiety and sleep disorders are an urgent problem of modern healthcare, which should be treated at the earliest possible stages, since this would prevent the development of a wide range of complications of these conditions. At the same time, given the bidirectional relationship between anxiety and sleep disorders, the search and development of safe and effective remedies for their correction is becoming increasingly relevant. The prescription of a set of measures of nonmedicamental and medicamental nature is considered to be the main methods of therapy for anxiety and sleep disorders. This article presents diagnostic tools that allow the general practitioner to identify anxiety and sleep disorders (insomnia) in a patient as early as possible, and discusses the therapeutic strategies for using a combination of glycine and melatonin in appropriate patients.

KEYWORDS: anxiety, anxiety disorder, sleep disorders, insomnia, melatonin, glycine.

CONFLICT OF INTERESTS. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article. The study was performed without external funding.

Введение

Тревога является следствием ответной стрессовой реакции организма на воздействие стрессоров различного характера (эмоционального, физического и др.) и включает психические и соматические компоненты (проявления вегетативной дисфункции, ощущение психоэмоционального напряжения, чувство страха и мрачных предчувствий) [1, 2]. Тревожные расстройства (ТР) относятся к числу наиболее распространенных проблем психического здоровья [3]. В систематическом обзоре 46 эпидемиологических исследований, включающих данные из 17 стран мира, распространенность ТР в течение всей жизни составила 16,6% [4]. По результатам оценки первичной медико-санитарной по-

мощи в Великобритании ТР установлены у 7,2% пациентов, причем более высокая частота встречаемости обнаружена у женщин и молодых людей (в возрасте 20–29 лет) [5]. Клинические проявления ТР могут включать нарушения сна различного характера и степени выраженности.

Нарушения сна – бессонница (инсомния) представляет собой клинический синдром, который характеризуется жалобами на расстройство ночного сна (трудности засыпания, пробуждения раньше желаемого времени), возникающее даже при наличии необходимых и достаточных условий для качественного сна, и на ассоциированные с этим проблемы, проявляющиеся в период бодрствования [6]. Нарушения сна, так же как и ТР, являются часто встречающейся проблемой:

исследования показывают, что около трети взрослых в западных странах испытывают проблемы со сном по крайней мере раз в неделю, и от 6 до 10% трудности засыпания соответствуют критериям бессонницы [7]. Распространенность бессонницы у женщин в 1,5–2 раза выше, чем у мужчин [8, 9]. При этом инсомния наиболее распространена у пожилых людей [8, 9]. Более того, исследования выявили высокий уровень нарушений сна при сопутствующих ТР (увеличение времени засыпания, снижение продолжительности сна, его эффективности и глубины) [10–13]. Например, в крупном национальном репрезентативном перекрестном исследовании было обнаружено, что респонденты с сопутствующими расстройствами настроения и ТР имели значительно более высокие показатели жалоб на тяжелую бессонницу (42,1–62,8%) [13]. Кроме того, жалобы на тяжелую бессонницу отмечались значительно чаще у лиц с ТР по сравнению с лицами без ТР (24,9–45,5 против 12,4–24,3%) [13]. Эти результаты демонстрируют, что тревога и нарушения сна довольно часто возникают одновременно.

Действительно, современная литература как по-взрослому, так и по детскому населению указывает на двунаправленную взаимосвязь между проблемами со сном, стрессом и тревогой. В лонгитюдном исследовании, в котором участвовала большая выборка из 1057 детей (в возрасте 4,5–10,5 лет), показано, что проблемы со сном в дошкольном возрасте напрямую предсказывают симптомы тревожно-депрессивного состояния через 2 года, а косвенные эффекты сохраняются и в подростковом возрасте [14]. Аналогичным образом исследования среди подростков выявили, что проблемы со сном, особенно «бодствование в постели» ночью (плохое засыпание), предшествуют развитию тревоги и депрессии [15, 16]. Среди взрослых также было установлено, что тревожная симптоматика может быть как предрасполагающим, так и провоцирующим фактором возникновения бессонницы [17]. Так, выявлено, что на фоне ТР нарушения сна развиваются в 1,4–4,2 раза чаще [18]. Наконец, в крупном популяционном когортном исследовании найдены доказательства того, что хроническая бессонница у взрослых может быть признаком повышенного риска развития ТР [19]. По данным ряда авторов, бессонница (инсомния) увеличивает риск развития ТР в 1,4–3,6 раза [2, 3, 18].

Следует отметить, что ТР и нарушения сна являются значимыми факторами риска развития многих хронических неинфекционных заболеваний, внося существенный вклад в основу полиморбидности [20].

Таким образом, принимая во внимание двунаправленную связь между тревогой и нарушениями сна и растущую потребность в своевременной терапии и профилактике нарушений, связанных с развитием стресса, тревоги и дефицита качественного сна, все большую актуальность приобретают поиск и разработка безопасных и эффективных средств для их коррекции. Проведение комплексных мероприятий, включающих немедикаментозные и медикаментозные подходы, могут позволить снизить бремя как инсомнии, так и ТР и связанных с ними сопутствующих заболеваний. В связи с этим в данной работе представлены

диагностические инструменты, позволяющие врачу общесоматической практики как можно раньше выявить данные нарушения у пациента, и обсуждены терапевтические стратегии применения комбинации глицина с мелатонином у больных, испытывающих тревогу и нарушения сна.

Диагностика тревожных расстройств в общесоматической практике

Наиболее распространенными вариантами ТР у пациентов общесоматической практики являются генерализованное тревожное расстройство (ГТР), панические атаки (ПА) и тревожно-фобические расстройства (ТФР) [2, 21]. Некоторые характерологические особенности данных ТР представлены на *рисунке 1*.

Для выявления ТР у пациента общесоматической практики необходимо проводить не только оценку жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра, но и дополнительно использовать диагностические инструменты (шкалы, опросники), позволяющие с большей вероятностью выявить тревогу, поскольку пациенты с такими нарушениями нередко акцентируют свое внимание на интересующих их ведущих жалобах, которые могут не указывать на наличие ТР [3]. Также следует отметить, что в ходе обследования необходимо уточнить наличие у больного предрасполагающих факторов к развитию ТР, включая органическую патологию и ятрогенные факторы.

Согласно диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам IV издания (с англ. «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV», DSM-IV)¹, для диагностики ТР должно быть выявлено не менее 3 симптомов из 6 (симптомы выступают в качестве диагностических критериев) [3]:

- 1) беспокойство;
- 2) повышенная утомляемость;
- 3) раздражительность;
- 4) трудности с концентрацией внимания;
- 5) мышечное напряжение;
- 6) нарушения сна.

К основным диагностическим инструментам, позволяющим с большей вероятностью выявить ТР у пациента общесоматического профиля, относят:

- *методику оценки тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина* (с англ. «State-Trait Anxiety Inventory» (STAI), Spielberger C. D., 1964): предназначена для самоопределения пациентом своего уровня тревожности (как в данный момент – реактивная тревожность как состояние; так и в целом – показатель личностной тревожности – как устойчивая характеристика личности) и включает в себя 2 подшкалы (шкала ситуативной тревожности и шкала личной тревожности – по 20 суждений в каждой, на которые нужно дать ответ в виде «Никогда», «Почти никогда», «Часто», «Почти всегда»; каждому ответу присваивается определенное количество баллов (1, 2, 3 и 4 соответственно), в итоге оценивается сумма баллов и расчетные показатели, при этом чем выше сумма баллов по двум шкалам,

¹ В сентябре 2022 г. опубликовано 5-е издание диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам с пересмотром текста и критериев (с англ. «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5, Text Revision», DSM-5-TR).

Наиболее распространенные тревожные расстройства в общесоматической практике

Генерализованное тревожное расстройство

- наблюдается в практике врача первичного звена в 22% случаев
- характеризуется чрезмерной или нереалистичной тревогой и беспокойством по поводу жизненных обстоятельств

Панические атаки

- проявляются спонтанно возникающими приступами паники без всякой видимой связи со стрессовым фактором
- характеризуются пароксизмальным страхом (часто выраженным страхом смерти) и сопровождаются ассоциированными симптомами в виде вегетативного криза и/или тревоги
- средняя продолжительность приступа – около 10 мин, состояние после приступа характеризуется общей слабостью, разбитостью

Тревожно-фобические расстройства

- в общесоматической практике встречаются у лиц с психастенической конституцией, для которых характерны эмоциональность, мнительность, робость
- вначале страх возникает, как правило, при наличии патогенной ситуации (например, соматическое заболевание), а в последующем заполняет все мышление, превращаясь в навязчивость
- у пациентов общесоматического профиля фобии могут иметь конкретную направленность и выражаться в виде инфарктофобии, инсультофобии, страха повторных госпитализаций, страха инвалидизации

Нарушения сна, в том числе инсомния, выявляются у 2/3 пациентов с тревогой

Рисунок 1. Характерологические особенности наиболее распространенных ТР в общесоматической практике (адаптировано из [3])

- тем выше уровень тревожности; до 30 баллов – низкая тревога (тревожность), 31–44 балла – умеренная тревожность; 45 и более – высокая тревожность) [22];
- *шкалу тревоги А. Бека* (с англ. «Beck Anxiety Inventory» (BAI), Beck A. T., 1961): предназначена для скрининга тревоги и оценки степени ее выраженности и представляет собой опросник, состоящий из 21 пункта, включающего один из симптомов тревоги (оценивается за последнюю неделю до визита, включая день визита); каждый пункт должен быть оценен пациентом от 0 (симптом не беспокоил) до 3 (симптом беспокоил очень сильно); результат оценивается по сумме набранных баллов, где 0–9 баллов – отсутствие тревоги, 10–21 балл – незначительный уровень тревоги, 22–35 баллов – средняя выраженность тревоги и 36–63 балла – очень высокая тревога) [22];
 - *госпитальную шкалу тревоги и депрессии* (с англ. «Hospital Anxiety and Depression Scale», HADS): предназначена для выявления клинически значимой тревоги и депрессии у амбулаторных пациентов и для дифференциальной диагностики между тревогой и депрессией и включает в себя 2 части, где первая – оценка уровня тревоги, а вторая – оценка уровня депрессии; в каждой части по 7 вопросов с 4 вариантами ответов, каждому из которых присваивается определенное количество баллов от 0 до 3; результат оценивается по сумме каждой из частей шкалы: 0–7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги или депрессии), 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога или депрессия, 11 баллов и выше – клинически выраженная тревога или депрессия. Например, по шкале тревоги получилось 12 баллов, по шкале депрессии – 8 баллов, в таком случае можно сделать вывод о том, что у пациента имеет место клинически выраженная тревога и субклинически выраженная депрессия.

Диагностика нарушений сна в общесоматической практике

Сон – важнейший механизм, обеспечивающий физическое и психологическое благополучие организма. Нормальный ночной сон состоит из 4–6 циклов длительностью по 90 минут, каждый из которых включает в себя фазу быстрого (с англ. «rapid eye movement, REM) и медленного (с англ. «nonrapid eye movement», NREM) сна. Последняя состоит из 4 стадий, где 3-я и 4-я приходятся на самый глубокий сон [23–25]. Как правило, циклы сна различаются по своей структуре, например, в первой половине ночи чаще регистрируется глубокий сон (дельта-сон), характеризующийся 3-й и 4-й стадией фазы медленного сна, а утром – легкий сон, соответствующий 2-й стадии фазы медленного сна и фазе быстрого сна [25].

Существуют рекомендации по продолжительности сна для людей разных возрастов: для молодых взрослых (18–25 лет) – 7–9 часов, для взрослых (26–64 года) – 7–9 часов, для пожилых (65 лет и старше) – 7–8 часов [23–25].

В соответствии с 3-й версией Международной классификации расстройств сна (2014) [26], нарушения сна, инсомнию, клинически подразделяют на три формы, а именно хроническую, острую и неуточненную. Более подробная характеристика инсомний представлена на рисунке 2.

Для оценки проблем со сном требуется разнообразная информация. После подробного сбора анамнеза, истории приема лекарств и физического осмотра некоторые клинические и исследовательские инструменты могут помочь сузить дифференциальный диагноз и определить тип нарушений сна. Вот список некоторых из этих анкет и тестов, которые могут быть использованы в общеклинической практике.

- *Дневник сна*: личная бумажная запись сна и бодрствования в течение недель или месяцев (в среднем рекомендуется вести дневник 1–2 недели); пациенты должны записывать подробное описание сна, напри-

Нарушения сна/инсомнии

- **Инсомния** - клинический синдром, который характеризуется жалобами на расстройство ночного сна (трудности инициации, поддержания сна или пробуждение раньше желаемого времени) и связанные с этим нарушения в период дневного бодрствования, возникающие даже когда времени и условий для сна достаточно

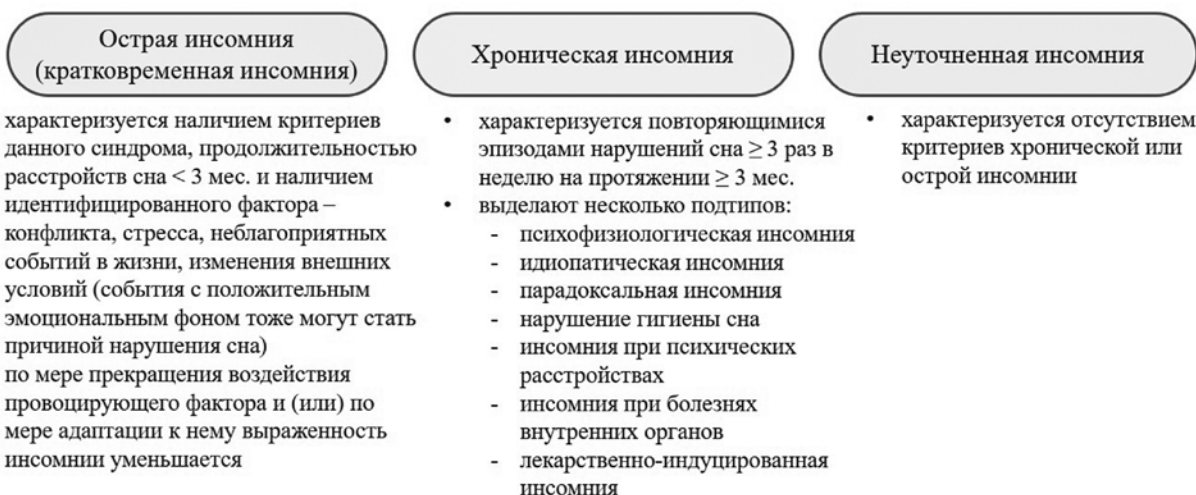


Рисунок 2. Классификация инсомний (адаптировано из [25])

мер, время отхода ко сну, продолжительность нахождения в постели до начала сна, количество и продолжительность пробуждений и время дневного сна [25, 28].

- *Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна, предложенная Я. И. Левиным* (1995): применяется для оценки сна и выраженности инсомнии (анкета заполняется пациентом), состоит из 6 вопросов, в каждом из которых по 5 вариантов ответа, которым соответствует балл от 1 до 5; результат оценивается по сумме баллов, где менее 19 баллов – признак наличия инсомнии, 19–21 балл – пограничный результат, 22 балла и выше – норма [25].
- *Индекс выраженности инсомнии* (с англ. «Insomnia Severity Index», ISI): в зарубежной практике является наиболее широко распространенным инструментом клинической оценки, который помогает выявлять и контролировать тяжесть бессонницы в дополнение к дневнику сна [28]; также используется для оценки динамики состояния в ходе лечения [25]; результат оценивается по сумме баллов, где 0–7 баллов – норма, 8–14 баллов – легкие нарушения сна, 15–21 балл – умеренные нарушения сна, и 22–28 баллов – выраженные нарушения сна; есть адаптированный на русский язык перевод (К. В. Даниленко) [25, 28].
- *Питтсбургский опросник на определение индекса качества сна* (с англ. «Pittsburgh Sleep Quality Index», PSQI): применяется для оценки качества ночного сна; анкета включает 24 вопроса (заполняется пациентом), где 4 в открытой форме, а 20 – в виде выбора предложенных вариантов; по итогу оценивается сумма баллов (общий балл в диапазоне от 0 до 21), где более низкие баллы обозначают более здоровое качество сна, общий балл PSQI выше 5 указывает на плохой сон; есть адаптированный перевод на русский язык (Е. А. Семенова, К. В. Даниленко, 2009) [25].
- *Эпвортская шкала сонливости* (с англ. «Epworth sleepiness scale», ESS): предназначена для измерения

наличия и тяжести сонливости (в частности, с ее помощью можно рассчитать индекс дневной сонливости у пациентов с инсомнией) и представляет собой анкету для самостоятельного пациентом заполнения из 8 пунктов, соответствующих конкретной ситуации (в каждом пункте пациент должен определить вероятность засыпания от 0 до 3 баллов; максимальная сумма баллов – 24) [25, 28].

Лечение тревожных расстройств и нарушений сна в общесоматической практике

Терапия ТР и нарушений сна должна быть основана на устранении факторов, спровоцировавших и поддерживающих данные состояния. Современные подходы к лечению ТР и нарушений сна включают немедикаментозные и медикаментозные методы. Из немедикаментозных методов наиболее широко применяются психотерапевтические методики, включающие когнитивную и поведенческую психотерапию [3].

При нарушениях сна особое внимание уделяется гигиене сна, включающую выполнение таких рекомендаций, как соблюдение режима сна (среднее время сна для взрослого, как было сказано выше, должно соответствовать промежутку от 7 до 9 часов; отход ко сну и утренний подъем должен быть примерно в одно и то же время), сокращение времени пребывания в постели после пробуждения (например, нежелательно проверять информацию на смартфоне лежа в постели сразу после пробуждения), ограничение использования смартфонов, ноутбуков за 1–2 часа до сна (также при работе в вечернее время рекомендуется менять световой спектр экрана планшета/ноутбука/смартфона с синего на желтый, а при невозможности можно рассмотреть использование очков со специальными линзами, так называемыми blue-blocker), соблюдение физической (психической) активности в первой половине дня, исключение употребления еды (минимум за 2 часа до сна) и тонизирующих напитков перед сном, избегание стрессовых факторов, проведение расслабляющих процедур

перед сном (теплый душ, контрастный душ с завершением цикла горячей водой, массаж стоп с успокаивающими эфирными маслами) и др.

Медикаментозные подходы к лечению ТР и нарушений сна основываются на степени выраженности клинических проявлений. При этом, учитывая, что тревога и нарушения сна обладают двунаправленной взаимосвязью, применение комбинации препаратов, способных снизить выраженность тревоги и оказывать положительное влияние на регуляцию и нормализацию сна, является перспективной стратегией лечения таких пациентов. Одной из таких рациональных комбинаций является комбинация глицина и мелатонина.

Глицин

Глицин – заменимая аминокислота, которая является вторым по физиологической значимости после гамма-аминомасляной кислоты медиатором, обуславливающим процессы торможения в нейронах спинного мозга и ствола головного мозга и оказывающим положительное влияние на качество сна посредством возбуждающего и ингибирующего действия на нейротрансмиссию через рецепторы глутамата N-метил-D-аспаратного типа и рецепторы глицина соответственно, а также снижения внутренней температуры тела [27, 29].

По результатам двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования сообщалось, что при пероральном введении глицин демонстрирует благоприятное воздействие на память и внимание у здоровых добровольцев (группа младшего и среднего возраста, последняя включала только лиц мужского пола; средний возраст 20,7 и 58,9 года соответственно) [30].

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, включающем здоровых добровольцев женского пола (средний возраст 31,1 года), оценивались эффекты приема глицина (3 г) перед сном (за 1 час до сна) [31]. Качество сна участников, которым вводили глицин или плацебо, измерялось с помощью стандартизированных вопросников, оценивающих субъективные характеристики сна (исходно все участники имели более 6 баллов по PSQI, что соответствует плохому сну). В результате терапия глицином хорошо переносилась (побочных эффектов не наблюдалось) и приводила к статистически значимому улучшению показателей «усталость», «жизнерадостность» и «ясность ума» по опросникам «St. Mary's Hospital Sleep Questionnaire» и «Space-Aeromedicine Fatigue Checklist» [31]. Исследователи сделали вывод, что глицин вызывал хорошее субъективное ощущение после пробуждения ото сна [31]. Позже этой же группой ученых было выполнено еще одно исследование влияния приема глицина (3 г) перед сном у здоровых добровольцев (средний возраст – 40,5 лет), испытывающих нарушения сна (средний балл по PSQI составил 8,1), на субъективное качество сна, а также изменения в полисомнографии во время сна [32]. Кроме того, были проанализированы эффекты глицина на дневную сонливость и когнитивные функции в дневное время. В результате глицин улучшал субъективное качество сна и его эффективность (время сна/время нахождения в постели до засыпания), а также сокращал время до наступления медленной фазы сна без изменений в общей архитектуре сна [32]. Также глицин

уменьшал дневную сонливость и улучшал выполнение задач на память [32]. Таким образом, был сделан вывод, что прием глицина перед сном приводит к субъективному и объективному улучшению качества сна [32].

В открытом исследовании острых побочных эффектов и дневной сонливости после приема 9 г глицина, включающем 12 здоровых добровольцев (6 женщин и 6 мужчин; возраст от 25 до 39 лет; средний возраст 34,0 года), имеющих средний балл PSQI 4,4, установлено, что глицин (9 г), принимаемый в течение дня, не вызывал сонливости и не оказывал побочных эффектов [33].

В совокупности результаты вышеупомянутых испытаний указывают на то, что глицин улучшает качество сна субъективным и объективным образом и не оказывает серьезных побочных эффектов.

Также следует отметить, что участие глицина напрямую на формирование процессов торможения в нейронах центральной нервной системы является основой для разработки различных схем лечения, ориентированных не только на улучшение качества сна, но и на снижение уровня тревоги и стресса. Кроме того, установлено, что пероральный прием глицина снижает выраженность метаболических нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), ожирением и сахарным диабетом [34]. Глицин оказывает протективное действие на клеточном и органном уровнях относительно окислительного стресса, вызванного широким спектром токсических соединений, включая лекарственные препараты [35]. Примечательно, что глицин оказывает прямое действие на дилатацию артериол [27], что может позволить снизить выраженность вегетативной дисфункции, проявляющейся гиперсимпатикотонией на фоне ТР и нарушений сна.

Мелатонин

Мелатонин – гормон, секретируемый шишковидной железой и участвующий в регуляции цикла сна и бодрствования человека и циркадного ритма. Уровень эндогенного мелатонина начинает повышаться примерно за 2 часа до наступления естественного сна и достигает пика примерно через 5 часов [36]. При этом его концентрация и естественный прирост в ночное время снижается с возрастом, поэтому пожилые люди более склонны страдать от неадекватного уровня мелатонина. С возрастом способность спать снижается, и, следовательно, частота нарушений сна постепенно увеличивается. При этом архитектура сна начинает меняться уже в среднем возрасте, что приводит к резкому уменьшению медленной фазы сна; напротив, количество быстрой фазы сна уменьшается лишь незначительно. Таким образом, снижение секреции мелатонина может быть вовлечено в механизм инсомнии [37].

Мелатонин играет важную роль в лечении бессонницы, поскольку через активацию мелатониновых рецепторов MT1 и MT2 он способствует увеличению общего времени сна и улучшению эффективности и качества сна [38]. Прием мелатонина хорошо переносится и имеет низкий потенциал зависимости в отличие от других снотворных [39]. Большие пероральные дозы мелатонина (20–100 мг/день) здоровыми добровольцами хорошо переносились, не вызывали опасений по поводу безопасности и не вызывали клинически

значимых изменений каких-либо физиологических или биохимических показателей [40]. Было показано, что препараты мелатонина являются безопасным и эффективным методом улучшения продолжительности и качества сна у детей [41], подростков [36], пожилых людей [42] и женщин в постменопаузе [43], а также у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности артериальной гипертензией, принимающих бета-блокаторы (подавляют эндогенную секрецию мелатонина в ночное время) [44]. Последнее представляет особый интерес ввиду высокой частоты встречаемости таких пациентов в общесоматической практике. Также в клинических исследованиях установлено, что мелатонин, улучшая циркадный ритм, уменьшает сонливость у лиц с посуточным сменным графиком работы [45].

Кроме того, было показано, что мелатонин облегчает осложнения, вызванные синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) как в моделях на животных, так и в клинических испытаниях на людях. Так, мелатонин предотвращал общеизвестное повышение уровня глюкозы, которое обычно следует за воздействием перемежающейся гипоксии в экспериментальных животных моделях апноэ во сне [46]. Модулируя аутофагию через 5'-аденозинмонофосфат-активируемый путь протеинкиназы, мелатонин оказывал защитный эффект против развития гипертрофии миокарда, вызванной гипоксией у крыс [47]. Также было установлено, что мелатонин ингибирует экспрессию воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и циклооксигеназа-2) и маркеров фиброза (PC1 и TGF-бета) [38]. Более того, лечение мелатонином смягчало перегрузку ионами Ca^{2+} , что приводило к снижению сократительной способности сердца [38]. Эти вышеупомянутые механизмы способствуют развитию дисфункции эндотелия, ремоделированию миокарда, выраженность которых может быть снижена приемом мелатонина.

Действительно, в клинических исследованиях было показано, что мелатонин способствует снижению риска развития ССЗ, вторичных по отношению к СОАС, посредством нескольких механизмов. Выявлено, что профилактический прием мелатонина у пациентов с СОАС защищает от хронического воспаления и фиброза миокарда, вызванного интермиттирующей гипоксией, путем активации рецепторов MT1 и MT2 [48, 49]. Также мелатонин ингибирует B2-брадикининовые рецепторы (B2R) и димеризацию ангиотензинпревращающего фермента I (АПФ), влияя тем самым на уровень артериального давления [50]. Кроме того, мелатонин стабилизирует димеры АПФ-B2R и рецепторы ангиотензина II типа (AT II), которые в комплексе способствуют активации выработки оксида азота эндотелиальными клетками, вызывая вазодилатацию и увеличение кровотока в плохо перфузируемых тканях [38]. Следует отметить, что мелатонин также играет роль в нейропротекции и антиапоптозе при окислительном повреждении нейронов [38].

Заключение

Таким образом, ТР и нарушения сна являются актуальной проблемой современного здравоохранения, лечение которых необходимо проводить на максимально возможных ранних этапах, поскольку это позволит предотвратить развитие широкого спектра осложнений данных состояний. В качестве

основных методов терапии ТР и нарушений сна рассматривается назначение комплекса мероприятий немедикаментозного и медикаментозного характера. Среди последнего перспективной терапевтической стратегией в рамках общесоматической практики считается применение комбинации глицина и мелатонина, имеющей высокий профиль эффективности и безопасности (характеризуется хорошей переносимостью, не вызывает зависимости и синдрома отмены).

Сегодня на отечественном фармацевтическом рынке есть оригинальное лекарственное средство с запатентованной формулой «Глицин+Мелатонин Эвалар», который выпускается в уникальной форме таблеток для сублингвального применения (способствует повышению биодоступности компонентов препарата в 6 раз и выше), обладает необходимым синергетическим двойным действием в виде снижения уровня тревожности и нормализации сна (ускоряет процессы засыпания) в отличие от приема монотерапии. Кроме того, прием препарата удобен в использовании, поскольку не требует ожидания наступления эффекта, применяется непосредственно перед сном и не требует запивания, что позволяет повысить приверженность пациентов к терапии.

Список литературы / References

1. Selye H. The story of the adaptation syndrome. Canada: Medical Publishers, 1952. 225 p.
2. Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Психовегетативный синдром: трудности диагностики и эффективного лечения // Медицинский совет. 2018;18(21):50–55. Kotova O.V., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. Psychovegetative syndrome: diagnosis and diagnosis of treatment. Meditsinskiy Sovet. 2018;18(21):50–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-21-50-55>
3. Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. Тревожные расстройства и нарушения сна // Медицинский совет. 2022;16(11):108–113. Ebzeeva E. Yu., Polyakova O. A. Anxiety and sleep disorders. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(11):108–113. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-11-108-113>
4. Somers JM, Goldner EM, Warch P. et al. Prevalence and incidence studies of anxiety disorders: a systematic review of the literature. Can. J. Psychiatry. 2006;51(2):100–113. <https://doi.org/10.1177/070674370605100206>
5. Martín-Merino E, Ruigómez A, Wallander MA, et al. Prevalence, incidence, morbidity and treatment patterns in a cohort of patients diagnosed with anxiety in UK primary care. Fam. Pract. 2010;27(1):9–16. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmp071>
6. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. и др. Артериальная гипертензия и инсомния // Терапевтический архив. 2020;92(1):69–75. Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D., et al. Hypertension and insomnia. Therapeutic Archive. 2020;92(1):69–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000319>
7. Morphy H, Dunn KM, Lewis M. et al. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. Sleep. 2007;30(3):274–280. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.3.274>
8. Wilson S, Anderson K, Baldwin D. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. J. Psychopharmacol. 2019;33(8):923–947. <https://doi.org/10.1177/0269881119855343>
9. Staines AC, Broomfield N, Pass L. et al. Do non-pharmacological sleep interventions affect anxiety symptoms? A meta-analysis. J. Sleep. Res. 2022;31(1): e13451. <https://doi.org/10.1111/jsr.13451>
10. Cox R. C., Olatunji B. O. A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders. J. Anxiety. Disord. 2016;37:104–129. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2015.12.001>
11. Stein M. B., Enns M. W., Kryger M. H. Sleep in nondepressed patients with panic disorder: II. Polysomnographic assessment of sleep architecture and sleep continuity. J. Affect. Disord. 1993;28(1):1–6. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90071-q](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90071-q)
12. Alfano C. A., Patriquin M. A., De Los Reyes A. Subjective – objective sleep comparisons and discrepancies among clinically-anxious and healthy children. J. Abnorm. Child. Psychol. 2015;43(7):1343–1353. <https://doi.org/10.1007/s10802-015-0018-7>
13. Soehner AM, Harvey AG. Prevalence and functional consequences of severe insomnia symptoms in mood and anxiety disorders: results from a nationally representative sample. Sleep. 2012;35(10):1367–1375. <https://doi.org/10.5665/sleep.2116>
14. Foley JE, Weinraub M. Sleep, Affect, and Social Competence from Preschool to Preadolescence: Distinct Pathways to Emotional and Social Adjustment for Boys and Girls. Front Psychol. 2017;8:711. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00711>
15. Lovato N, Gradišar M. A meta-analysis and model of the relationship between sleep and depression in adolescents: recommendations for future research and clinical practice. Sleep. Med. Rev. 2014;18(6):521–529. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.03.006>
16. McMakin DL, Alfano CA. Sleep and anxiety in late childhood and early adolescence. Curr. Opin. Psychiatry. 2015;28(6):483–489. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000204>
17. LeBlanc M, Mérette C, Savard J. et al. Incidence and risk factors of insomnia in a population-based sample. Sleep. 2009;32(8):1027–1037. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.8.1027>
18. Taylor D. J., Mallory L. J., Lichstein K. L. et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. Sleep. 2007;30(2):213–218. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.2.213>
19. Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA. Chronic insomnia as a risk factor for developing anxiety and depression. Sleep. 2007;30(7):873–880. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.873>

20. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(4):5-232. Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(4):5-232. [In Russ.]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>
21. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(5):131-137. Esin R.G., Esin O.R., Khakimova A.R. Stress-induced disorders. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020;120(5):131-137. [In Russ.]. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131>
22. Тревожно-фобические расстройства. Клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России (2021). Anxiety-phobic disorders. Clinical recommendations approved by the Ministry of Health of Russia (2021). [In Russ.]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/455_2
23. Сомнология и медицина сна: Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Мед-форум, 2016. 660 с. Somnology and Sleep Medicine: National Manual in Memory of A.M. Vein and J.I. Levin. Edited by M.G. Poluektov. Moscow: Med-forum, 2016. 660 p. [In Russ.].
24. Ковальзон В.М. Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодствование-сон». М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. 239 с. Kovalson V.M. Fundamentals of somnology: physiology and neurochemistry of the «waking-sleep» cycle. Moscow: BINOM. Laboratory of Knowledge, 2012. 239 p. [In Russ.].
25. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Эбзеева Е.Ю. и др. Инсомния и полиморбидность: учеб. пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАМП Минздрава России, 2021. 76 с. Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Ebzeeva E.Yu. et al. Insomnia and polymorbidity: a training manual. Moscow: Russian Ministry of Health, 2021. 76 p. [In Russ.].
26. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
27. Шишкова В.Н., Нарциссов Я.Р., Титова В.Ю. и др. Молекулярные механизмы, определяющие применение комбинации глицина и цинка в коррекции основных проявлений стресса и тревоги // Фармация и фармакология. 2022;10(5):404-415. Shishkova V.N., Nartsissov Ya.R., Titova V.Yu. et al. Molecular mechanisms defining application of glycine and zinc combination in correction of stress and anxiety main manifestations. Pharmacy & Pharmacology. 2022;10(5):404-415. [In Russ.]. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415>
28. Karna B, Sankari A, Tatikonda G. Sleep Disorder. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 26, 2023.
29. Godos J, Currenti W, Angelino D, et al. Diet and Mental Health: Review of the Recent Updates on Molecular Mechanisms. Antioxidants (Basel). 2020;9(4):346. <https://doi.org/10.3390/antiox9040346>
30. File SE, Luck E, Fernandes C. Beneficial effects of glycine (bioglycin) on memory and attention in young and middle-aged adults. J. Clin. Psychopharmacol. 1999;19(6):506-512. <https://doi.org/10.1097/J00004714-199912000-00004>
31. Inagawa K, Hiraoka T, Kohda T, et al. Subjective effects of glycine ingestion before bedtime on sleep quality. Sleep and Biological Rhythms. 2006;4(1):75-77. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2006.00193.x>
32. Yamadera W, Inagawa K, Chiba S, et al. Glycine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes. Sleep and Biological Rhythms. 2007;5(2):126-131. <https://doi.org/10.1111/j.1479-8425.2007.00262.x>
33. Inagawa K, Kawai N, Ono K, et al. Assessment of acute adverse events of glycine ingestion at a high dose in human volunteers. J. Urban. Living. Health Assoc. 2006;50:27-32.
34. Razak MA, Begum PS, Viswanath B, et al. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review. Oxid. Med. Cell. Longev. 2017;2017:1716701. <https://doi.org/10.1155/2017/1716701>
35. Pérez-Torres I, Zuniga-Munoz AM, Guamer-Lans V. Beneficial Effects of the Amino Acid Glycine. Mini Rev. Med. Chem. 2017;17(1):15-32. <https://doi.org/10.2174/138955751666160609081602>
36. Barlett DJ, Biggs SN, Armstrong SM. Circadian rhythm disorders among adolescents: assessment and treatment options. Med. J. Aust. 2013;199(8): S16-S20. <https://doi.org/10.5694/mja13.10912>
37. Takasu Y, Futenma K, Kobayashi M, et al. A preliminary study on the relationships between diurnal melatonin secretion profile and sleep variables in patients emergently admitted to the coronary care unit. Chronobiol. Int. 2015;32(6):875-879. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1048869>
38. Xie Z, Chen F, Li WA, et al. A review of sleep disorders and melatonin. Neurol. Res. 2017;39(6):559-565. <https://doi.org/10.1080/01616412.2017.1315864>
39. Geoffroy PA, Etain B, Franchi JA, et al. Melatonin and Melatonin Agonists as Adjunctive Treatments in Bipolar Disorders. Curr. Pharm. Des. 2015;21(23):3352-3358. <https://doi.org/10.2174/138161281666150619093448>
40. Galley HF, Lowes DA, Allen L, et al. Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis. J. Pineal. Res. 2014;56(4):427-438. <https://doi.org/10.1111/jpi.12134>
41. Chang YS, Lin MH, Lee JH, et al. Melatonin Supplementation for Children With Atopic Dermatitis and Sleep Disturbance: A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2016;170(1):35-42. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3092>
42. Läähteenmäki R, Puustinen J, Vahlberg T, et al. Melatonin for sedative withdrawal in older patients with primary insomnia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Br. J. Clin. Pharmacol. 2014;77(6):975-985. <https://doi.org/10.1111/bcp.12294>
43. Amstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. The effect of melatonin treatment on postural stability, muscle strength, and quality of life and sleep in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Nutr. J. 2015;14:102. <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0093-1>
44. Scheer FA, Morris CJ, Garcia JL, et al. Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial. Sleep. 2012;35(10):1395-1402. <https://doi.org/10.5665/sleep.2122>
45. Gumenyuk V, Belcher R, Drake CL, et al. Differential sleep, sleepiness, and neurophysiology in the insomnia phenotypes of shift work disorder. Sleep. 2015;38(1):119-126. <https://doi.org/10.5665/sleep.4336>
46. Kaminski RS, Martinez D, Fagundes M, et al. Melatonin prevents hyperglycemia in a model of sleep apnea. Arch. Endocrinol. Metab. 2015;59(1):66-70. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000012>
47. Xie S, Deng Y, Pan YY, et al. Melatonin protects against chronic intermittent hypoxia-induced cardiac hypertrophy by modulating autophagy through the 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase pathway. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015;464(4):975-981. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.06.149>
48. Yeung HM, Hung MW, Lau CF, et al. Cardioprotective effects of melatonin against myocardial injuries induced by chronic intermittent hypoxia in rats. J. Pineal Res. 2015;58(1):12-25. <https://doi.org/10.1111/jpi.12190>
49. Abadir PM, Periasamy A, Carey RM, et al. Angiotensin II type 2 receptor-bradykinin B2 receptor functional heterodimerization. Hypertension. 2006;48(2):316-322. <https://doi.org/10.1161/J01.HYP.0000228997.88162.c8>
50. Sabatini RA, Guimarães PB, Fernandes L, et al. ACE activity is modulated by kinin B2 receptor. Hypertension. 2008;51(3):689-695. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.107.091181>

Статья поступила / Received 31.03.23

Получена после рецензирования / Revised 05.04.23

Принята в печать / Accepted 06.04.23

Сведения об авторах

Полякова Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹.
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0491-8823.
eLibrary SPIN: 5104-9117.

Эбзеева Елизавета Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент и зав. учебной частью кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹. E-mail: veta-veta67@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6573-4169.
eLibrary SPIN: 2011-6362

Дубинина Анна Владимировна, ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹. E-mail: anutkaadub@gmail.com. ORCID: 0009-0008-6383-0016

Телкова Светлана Сергеевна, ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹. E-mail: svetlana.t03@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1439-7371

Асоскова Анастасия Валерьевна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: stasya.asoskova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2228-8442.
eLibrary SPIN: 5530-9490

Козгунова Любовь Дмитриевна, студентка 6-го курса лечебного факультета². E-mail: luba.kozgunova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7234-9525

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси¹. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225.
eLibrary SPIN: 3910-6585

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор для переписки: Полякова Ольга Александровна.
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com

About authors

Polyakova Olga A., MD, PhD, Assistant Lecturer of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi¹.
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0491-8823.
eLibrary SPIN: 5104-9117

Ebzeeva Elizaveta Yu., MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor and Head of education of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi¹. E-mail: veta-veta67@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6573-4169. eLibrary SPIN: 2011-6362

Dubinitina Anna V., 2nd year resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi¹. E-mail: anutkaadub@gmail.com. ORCID: 0009-0008-6383-0016

Telkova Svetlana S., 2nd year resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi¹. E-mail: svetlana.t03@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1439-7371

Asoskova Anastasiya V., Assistant Lecturer of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: stasya.asoskova@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2228-8442. eLibrary SPIN: 5530-9490

Kozgunova Lyubov D., 6th year student of the Faculty of Medicine². E-mail: luba.kozgunova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7234-9525>

Ostroumova Olga D., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after academician M.S. Vovsi¹. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225.
eLibrary SPIN: 3910-6585

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Corresponding author: Polyakova Olga A. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com

For citation: Polyakova O.A., Ebzeeva E. Yu., Dubinitina A.V., Telkova S.S., Asoskova A.V., Kozgunova L.D., Ostroumova O.D. Anxiety and sleep disorders in general practice. Medical alphabet. 2023; (13): 28-35. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-13-28-35>