

СОМНАМБУЛИЗМ КАК ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ ОТ ПРИЕМА ЛЕКАРСТВ, МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

Дятлов Д.С., Шепелевич А.Н., Хмара Н.В.

Гомельский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации и психиатрии, г. Гомель

Ключевые слова: сомнамбулизм, снохождение, препараты.

Резюме: лекарства, вызывающие сомнамбулизм, могут непреднамеренно подвергнуть пациента риску травмирования себя или других и способствовать негативной предрасположенности к лечению. Целью этого исследования является систематический обзор литературы для выявления лекарств, которые могут повышать риск лунатизма.

Resume: drugs that induce somnambulism can inadvertently put a patient at risk of injury to themselves or others and contribute to a negative predisposition to treatment. The aim of this study is to systematically review the literature to identify drugs that may increase the risk of sleepwalking.

Актуальность. Сомнамбулизм, или снохождение – это расстройство парасомнического спектра, при котором люди совершают какие-либо действия во сне [1]. Снохождение провоцирует на действия, свойственные бодрствующему человеку. Чаще всего это простые и безопасные действия: подъем в постели, хождение, уборка. Но может наблюдаться и сложное поведение, которое может быть опасно для пациента, как например вождение машины. Во время снохождения могут быть и случайные травмы: падение с лестницы, риск уронить что-нибудь тяжелое. Известны случаи, когда сомнамбулы просыпались в страхе и выпрыгивали в окно. Приступ снохождения может длиться от 30 секунд до 30 минут, реже до нескольких часов [2].

Лекарства, вызывающие сомнамбулизм, могут непреднамеренно подвергнуть пациента риску травмирования себя или других и способствовать негативной предрасположенности к лечению. Именно поэтому исследование подчеркивает важность учета лунатизма в профилях риска в клинических испытаниях, особенно для препаратов, которые усиливают активность ГАМК в отношении ГАМК-рецепторов, усиливают серотонинергическую активность или блокируют активность норадреналина в отношении β -рецепторов. Это так же актуально для тех, кто назначает лекарства, рассматривая лунатизм как потенциальный неблагоприятный эффект и гарантировать, что: 1) пациент осведомлен о безопасных условиях сна; 2) им рекомендуется сообщать о начале или обострении лунатизма; 3) и при возникновении лунатизма рассматриваются альтернативные методы лечения. В этом систематическом обзоре были рассмотрены исследования, в которых сообщалось о назначенных лекарствах, связанных с лунатизмом.

Цель: определить группы препаратов, способных вызвать сомнамбулизм.

Задачи: изучить публикации в электронных базах данных «PubMed», Up-To-Date, CINAHL, EMBASE, PsycINFO и ScienceDirect с 2017 по 2020 гг.

Материал и методы. Публикации в электронных базах данных «PubMed», Up-To-Date, CINAHL, EMBASE, PsycINFO и ScienceDirect с 2017 по 2020 гг.

Результаты и их обсуждение. Снохождение возникает во время сна с медленным движением глаз, преимущественно во время медленного сна, и

проявляется как нарушение регуляции возбуждения. Распространенность сомнамбулизма составляет 5,0% у детей и 1,5% у взрослых [3]. Снохождение в детском возрасте чаще связывают с незрелостью коры головного мозга. Следовательно, сомнамбулизм у взрослых может означать триггеры экологических или неврологических заболеваний (например, болезнь Паркинсона или Эпилепсия). Так же эпилепсия может сопровождаться снохождением во время ночных эпилептических приступов. Несмотря на отсутствие доказательных методов лечения снохождения, для купирования этого состояния используется ряд фармакологических вмешательств, включая антихолинергические, противосудорожные, антипсихотические средства, бензодиазепины, мелатонин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и барбитураты. Однако, некоторые из этих лекарств действительно могут вызывать снохождение. Лучшее понимание связи между приемом лекарств и хождением во сне может помочь в планировании лечения, а также пролить свет на основные механизмы, вызывающие явления сомнамбулизма.

Сообщается, что лунатизм связан с двадцатью девятью препаратами. В основном это были препараты следующих классов: 1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов, 2. Антидепрессанты и другие серотонинергические агенты, 3. Атипичные нейролептики, 4. Бета-блокаторы, и 5. Другие препараты. Поскольку в большинстве исследований сообщалось о взрослых, которые ранее не ходили во сне, можно связывать снохождение именно с приемом лекарственных средств [4].

Предполагается, что седативные фармакологические вмешательства сокращают продолжительность времени медленного сна, когда обычно наблюдается лунатизм, тем самым ограничивая возможности для лунатизма. Бензодиазепины усиливают действие тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) во всей центральной нервной системе, что приводит к анксиолитическому, седативному, снотворному, миорелаксирующему и противосудорожному эффектам и сокращению длительности медленного сна. Также считается, что антидепрессанты уменьшают вероятность сомнамбулизма либо за счет своих анксиолитических свойств, либо за счет уменьшения частичного возбуждения, характерного для снохождения. Антихолинергические препараты используются для устранения предполагаемого холинергического механизма лунатизма. Считается, что антипсихотические препараты уменьшают медленный сон и, следовательно, также ограничивают случаи лунатизма [5].

В ходе исследования публикаций в электронных базах данных были выделены ряд препаратов, которые будут рассмотрены далее в рамках групп, к которым они принадлежат:

1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

Обзор литературы по препаратам бензодиазепинового ряда позволил установить, что применение золпидема выявило 16 случаев заболеваний со взрослыми и 2 случая с подростками. Два обзора взрослых пациентов показали, что частота снохождения, вызванного золпидемом, составляла 0,5% и 1,1%, у детей эта частота составляла 2,2%. В психиатрической выборке золпидем составил 5,1% [6]. Отчеты о случаях включали пациентов со сложной историей болезни или пациентов, которые одновременно принимали другие лекарства, и пациентов, которые в остальном были здоровы, если не считать имеющихся у них проблем. Было одно

сообщение о взаимодействии золпидема с противосудорожными препаратами до начала лунатизма. Только в одном клиническом исследовании сообщалось, что алкоголь в сочетании с золпидемом провоцирует лунатизм. В отличие от обширной литературы по золпидему, систематический обзор выявил только два случая, в которых описывался лунатизм, связанный с залеплоном, и один - с зопиклоном. Для двоих, принимавших залеплон, один принимал низкую дозу, а у другого - лунатизм возник после передозировки [7].

2. Антидепрессанты и другие серотонинергические агенты

Лекарства каждого из классов антидепрессантов были связаны с лунатизмом, включая трициклический антидепрессант amitриптилин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина пароксетин, флуоксетин и сертралин и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина миртазапин. Ребоксетин, который обычно характеризуется как ингибитор обратного захвата норэпинефрина, может рассматриваться селективным ингибитором обратного захвата серотонина с относительно слабой серотонинергической активностью, также описывается как триггер лунатизма. Некоторые другие препараты, применяемые при лечении депрессии или биполярного расстройства, также связаны с лунатизмом. Это препараты литий и бупропион.

3. Атипичные нейролептики

Два атипичных антипсихотика, оланзапин и кветиапин, были связаны с лунатизмом в ряде случаев. Из антипсихотических средств старшего поколения хлорпротиксен, перфеназин и тиоридазин были связаны со случаями лунатизма.

4. В-блокаторы

Из в-адреноблокаторов пропранолол и метопролол были связаны с лунатизмом. Норадреналин играет важную роль в регуляции возбуждения и сна, и центральное действие этих препаратов на норадренергические системы может лежать в основе эффекта сомнамбулизма. Помимо сомнамбулизма, использование в-адреноблокаторов было связано с рядом нарушений сна [8].

5. Другие препараты

Антибиотик ципрофлоксацин был очевидной причиной педиатрического случая лунатизма, который произошел в течение нескольких ночей. Группа антибиотиков, к которой принадлежит ципрофлоксацин, фторхинолоны, связана с нарушениями сна, а также с рядом неблагоприятных неврологических эффектов. На животной модели было обнаружено, что ципрофлоксацин снижает уровни как ГАМК, так и серотонина, и эти изменения могут быть основой его лунатизма и других неврологических эффектов.

Варениклин, антагонист одного подтипа никотиновых холинэргических рецепторов, используемых в качестве средства для прекращения курения, был связан с лунатизмом в дополнение к ряду других нарушений сна, включая агрессию, связанную с ненормальными сновидениями. Интересно отметить, что на модели на животных варениклин обладает антидепрессивной активностью и усиливает активность сертралина селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

Крайне редко встречающийся побочный эффект лунатизма: по одному отчету о лунатизме у пациента, которому вводили препараты бромокриптина и лизурида, в другой статье описан препарат метилфенидат.

Первых два применялись при лечении болезни Паркинсона. Эффект бромокриптина и лизурида был объяснен дофаминергическим действием препаратов, лежащих в основе их антипаркинсонического действия. Кроме того, производные спорыньи бромокриптин и лизурид обладают широко распространенной активностью ЦНС, включая изменения серотонинергической и b-адренергической функции, и эти действия могут быть основой для эффекта лунатизма в данном случае, а не дофаминергической активности этих препаратов [9].

Случай, связанный с метилфенидатом, стимулятором, который увеличивает синаптические концентрации дофамина и норадреналина, но не влияет на серотонин наблюдался у пациента. Было зарегистрировано два эпизода ходьбы во сне через неделю после начала приема метилфенидата. Однажды пациента нашли гуляющим по дому в 3 часа ночи. Но утром он не вспомнил об инциденте. Второй случай не наблюдался, но однажды утром был обнаружен беспорядок на кухне, и у пациента в постели были крошки. Он отрицал какие-либо воспоминания о прогулках или еде ночью. Та же доза была продолжена под тщательным наблюдением из-за очевидной пользы от лекарства и неуверенности в том, были ли его недавние эпизоды хождения во сне связаны с лекарством. О новых эпизодах сомнамбулизма не сообщалось.

Из новых препаратов об исследуемом побочном эффекте сообщают у Суворексанта – это новое средство для лечения бессонницы, которое действует путем блокирования рецепторов орексина, представляет собой нейропептид, последний играет важную роль в регулировании циклов сна и бодрствования. Поскольку это относительно новое лекарство, вероятность лунатизма как побочного эффекта можно определить только в течение длительного периода времени [10].

Таким образом, нами были найдены отчеты о двадцати девяти препаратах, в основном таких классов, как агонисты бензодиазепиновых рецепторов, антидепрессанты и другие серотонинергические агенты, нейролептики и b-блокаторы, которые были определены как возможные факторы риска для развития сомнамбулизма.

Выводы: сомнамбулизм недостаточно изученная проблема. Основываясь на последних исследованиях, препараты могут значительно изменять процесс сна и вызывать снохождение у уязвимых людей, подвергая их риску травм как себя, так и других. Различия в индивидуальной уязвимости, делает необходимым рассматривать сомнамбулизм как серьезную побочную реакцию препаратов, особенно тех, которые усиливают активность ГАМК, активность серотонинергических рецепторов или блокируют активность норадреналина на b-рецепторах.

Исходя из проведенного нами литературного обзора, только агонист бензодиазепиновых рецепторов золпидем чаще других вызывал лунатизм. Значительное количество сообщений о случаях лунатизма при приеме других препаратов, таких как: бромокриптин, лизурида и метилфенидатом носит единичный характер. В настоящее время механизмы возникновения сомнамбулизма при использовании антипсихотиков малоизвестны, но описанные случаи необходимо рассматривать как возможную побочную реакцию. Данный анализ может быть полезен врачам, чтобы сохранять настороженность о возможном развитии сомнамбулизма, но необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания возникновения данного побочного эффекта.

Литература

1. Stallman HM, Kohler M. A systematic review of treatments for sleepwalking: 100 years of case studies. *Sleep Hypnosis* 2019. Advance online publication.
2. Rossi S. Australian medicines handbook 2018 July (online). Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2018.
3. Stallman HM, Kohler M. The prevalence of sleepwalking: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018.
4. Zucconi M, Oldani A, Ferini-Strambi L, Smirne S. Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of cyclic alternating pattern as a measure of sleep instability. *J Clin Neurophysiol* 2020.
5. Liliwhite AR, Wilson SJ, Nutt DJ. Successful treatment of night terrors and somnambulism with paroxetine. *Br J Psychiatry* 2019.
6. Tsai JH, Yang P, Chen CC, Chung W, Tang TC, Wang SY, et al. Zolpidem-induced amnesia and somnambulism: rare occurrences? *Eur Neuropsychopharmacol* 2019.
7. Liskow B, Pikalov A. Zaleplon overdose associated with sleepwalking and complex behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2018.
8. Huynh NT, Huot P. Propranolol-induced somnambulism: a case-report in a patient with essential tremor. *Can J Neurol Sci* 2017.
9. Tessitore A, Giannetti LM, Manfellotto G. Somnambulism as a result of dopaminomimetics? *Acta Neurol (Napoli)* 2017.
10. Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snavely DB, Hutzelmann J, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017.