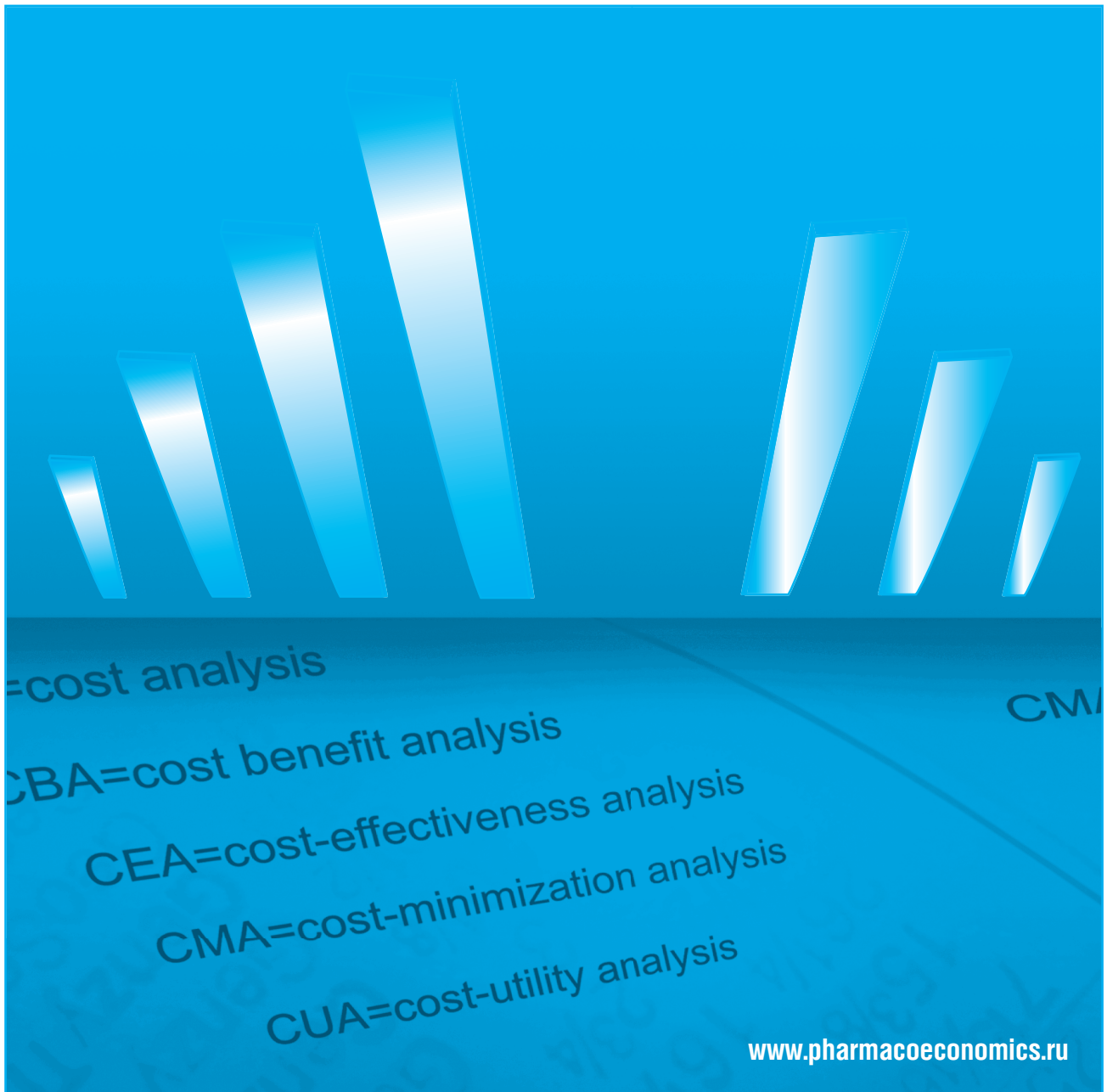


ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEkONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2022 Vol. 15 No. 2

№2

Том 15

2022

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информация о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.127>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Фармакотерапия инсомнии в детском возрасте

Тадтаева З.Г.¹, Галустян А.Н.¹, Русановский В.В.¹, Громова О.А.², Сардарян И.С.¹, Кривдина М.Ю.¹, Курицына Н.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербурге 194100, Россия)

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

Для контактов: Тадтаева Зара Григорьевна, e-mail: Tadtaeva2003@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Инсомния является наиболее распространенной формой нарушения сна в детском возрасте. Дисфункции сна, уменьшение его продолжительности и качества приводят к развитию когнитивных нарушений, изменяют эмоционально-поведенческие функции развивающегося организма, негативно влияют на медико-психологические аспекты, которые требуют медикаментозной коррекции. В статье представлен обзор современных литературных данных о фармакологических подходах к терапии инсомнии в детском возрасте. Рассматриваются общие принципы лечения и применение различных фармакологических групп препаратов. Показано, что фармакотерапия инсомнии в детском возрасте должна основываться на знаниях о возрастных особенностях пациентов, а также на анализе эффективности, безопасности, фармакодинамических и фармакокинетических параметров применяемых препаратов. Медикаментозную терапию необходимо сочетать с когнитивно-поведенческими методиками, включая соблюдение режима сна и гигиены.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Сон, инсомния, дети, фармакотерапия, поведенческая терапия.

Статья поступила: 02.02.2022 г.; в доработанном виде: 14.04.2022 г.; принята к печати: 10.06.2022 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Русановский В.В., Громова О.А., Сардарян И.С., Кривдина М.Ю., Курицына Н.А. Фармакотерапия инсомнии в детском возрасте. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022; 15 (2): 284–293. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.127>.

Pharmacotherapy of insomnia in childhood

Tadtaeva Z.G.¹, Galustyan A.N.¹, Rusanovsky V.V.¹, Gromova O.A.², Sardaryan I.S.¹, Krivdina M.Yu.¹, Kuritsyna N.A.¹

¹ Saint Petersburg Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia)

² Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russia)

Corresponding author: Zara G. Tadtaeva, e-mail: Tadtaeva2003@mail.ru

SUMMARY

Insomnia is the most common form of sleep disturbance in childhood. Sleep disorders and a decrease in its duration and quality lead to the development of cognitive disorders, change emotional and behavioral functions of the developing organism, and negatively affect medical and psychological aspects that require medical correction. The article provides an overview of current literature data on pharmacological approaches to insomnia therapy in childhood. The general principles of treatment and the use of various pharmacological groups of drugs are discussed. It is shown that pharmacotherapy of childhood insomnia should be carried out based on knowledge about the age characteristics of patients, efficacy, safety, analysis of pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters of the drugs used. Drug therapy should be combined with cognitive behavioral techniques, including adherence to sleep patterns and hygiene.

KEYWORDS

Sleep, insomnia, children, pharmacotherapy, behavioral therapy.

Received: 02.02.2022; **in the revised form:** 14.04.2022; **accepted:** 10.06.2022

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Tadtaeva Z.G., Galustyan A.N., Rusanovsky V.V., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Krivdina M.Yu., Kuritsyna N.A. Pharmacotherapy of insomnia in childhood. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / FARMACOECONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022; 15 (2): 284–293 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.127>.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Инсомния довольно широко распространена в детском возрасте, наиболее часто наблюдается в младенческом, дошкольном и школьном периодах
- ▶ Инсомния приводит к различным психосоматическим осложнениям, которые включают нарушение поведения, формирование астенических симптомов, снижение когнитивных функций и т.д.

Что нового дает статья?

- ▶ Показаны рациональные подходы к терапии инсомнии в зависимости от возраста, видов нарушения сна
- ▶ Изложены клинико-фармакологические характеристики препаратов для лечения сна, рекомендованные зарубежными и отечественными специалистами, включая препараты, назначаемые off-label в детском возрасте
- ▶ Представлены препараты для лечения инсомнии у детей с описанием клинико-фармакологических свойств и возрастных дозировок

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Приведенные данные позволят расширить знания о подходах к лечению нарушений сна, улучшить диагностику инсомнии, а также дифференцированно подходить к терапии, рационально назначать препараты с соблюдением принципов безопасности и учетом рисков развития побочных эффектов

Highlights**What is already known about the subject?**

- ▶ Insomnia is widespread in childhood, especially, it prevails in infant, pre-school, and school periods
- ▶ Insomnia leads to various psychosomatic complications that include behavioral disturbance, formation of asthenic symptoms, decrease in cognitive functions, etc.

What are the new findings?

- ▶ The rational approaches to insomnia therapy depending on the age and type of sleep disturbance were reviewed
- ▶ The clinical and pharmacological characteristics of insomnia medications recommended by foreign and Russian specialists are outlined, including drugs prescribed off-label to children
- ▶ The insomnia medications in children with the description of clinical and pharmacological features and age-related dosing are presented

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The presented data may expand the knowledge on the therapy of sleep disturbances, improve the diagnostics of insomnia, provide a differentiated approach to therapy, and rationally indicate drugs following the principles of safety and considering the risks of side effects

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Сон имеет важнейшее значение для развивающегося организма ребенка, т.к. влияет на процессы роста и развития мозга, когнитивные функции, нейропластичность, психологическую адаптацию и формирование иммунитета [1, 2]. Недостаточный сон является фактором риска развития психосоматических расстройств: сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, ожирения [3].

Проблемы со сном в том или ином возрасте обнаруживаются почти у 50% детей [4]. Детская бессонница отмечается у 40% младенцев, в дошкольном возрасте частота ее встречаемости варьирует в пределах 25–50%, у детей школьного возраста – в пределах 15–27% [5].

Существует множество видов нарушения сна. Последняя (третья) версия Международной классификации расстройств сна и бодрствования (англ. International Classification of Sleep Disorders, ICSD), принятая в 2014 г., основана на феноменологическом прин-

ципе. Согласно классификации выделяют: инсомнии, нарушение дыхания во сне, гиперсомнии центрального происхождения, расстройства циркадного ритма сна, парасомнии, нарушение движений во сне и прочие расстройства сна [6].

«Золотым стандартом» в оценке нарушения сна является полисомнограмма. Основными показаниями для проведения полисомнографического исследования у детей, прежде всего, являются ночные апноэ, чрезмерные движения конечностей во сне, судорожные приступы, парасомнические расстройства и другие нарушения [7]. Данный метод позволяет определить латентный период и соотношение фаз сна. Важнейшим для диагностики инсомнии является клинический метод, основанный на тщательном анализе жалоб пациента, сомнологических симптомах, учитывая частоту и время их возникновения, нарушение дневного бодрствования. В более старшем возрасте применяют опросники и шкалы для диагностики различных видов нарушения сна.

Наиболее распространенной формой нарушения сна является инсомния – клинический синдром, который характеризуется нарушением инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для него и проявляющихся различными нарушениями дневной деятельности: дневной сонливостью, усталостью, снижением памяти, внимания, нарушением настроения, раздражительностью [6, 8].

Согласно классификации ICD-3 2014 г. в разделе «Инсомния» выделяют следующие состояния:

- хроническая инсомния;
- острая инсомния;
- другие инсомнические расстройства;
- изолированные симптомы и варианты нормы;
- чрезмерное нахождение в кровати;
- короткий сон.

Детская хроническая инсомния является основной формой инсомнии, которую можно диагностировать начиная с 6 мес жизни [9]. При этом нарушения сна и связанные с ними дневные симптомы должны наблюдаться не менее 3 раз в неделю в течение не менее 3 мес. Наряду с хронической инсомнией выделяют острую (адаптационную) инсомнию, которая обусловлена острым стрессом, конфликтной ситуацией или изменением окружения, что приводит к нарушению процесса засыпания, частыми ночными пробуждениями вследствие чрезмерной активации центральной нервной системы (ЦНС) [10].

На практике инсомния проявляется тем, что дети засыпают с трудом, часто просыпаются по ночам и не могут снова уснуть или просыпаются раньше обычного. При инсомнии, связанной с трудностями засыпания, ребенок просыпается в условиях, отличных от тех, в которых он засыпал, и не может самостоятельно вернуться ко сну. Недостаточный ночной сон нарушает дневное самочувствие, появляются сонливость, снижение внимания, ограничение активности, головная боль и нарушение функции желудочно-кишечного тракта [11]. Развитие инсомнии тесно связано с множеством факторов, к которым относят стрессовые состояния, психические заболевания, состояния, связанные с тревогой и нарушением настроения, а также расстройства аутистического спектра, хроническую боль, синдром беспокойных ног [12].

В зависимости от возраста инсомнии в детском возрасте подразделяют на три формы: поведенческую (по типу неправильных ассоциаций засыпания, по типу неправильных установок сна), психофизиологическую и преходящую.

При поведенческой инсомнии по типу неправильных ассоциаций дети засыпают только в присутствии родителей, во взаимодействии с другими объектами (соска, бутылочки со смесью) или при укачивании. Обычно данное расстройство проходит к 3–4 годам. Нарушение установок засыпания часто встречается у детей старше 1,5 лет. Родителям сложно уложить детей спать в определенное время из-за неправильно сформированного ими времени и места для сна [13].

Психофизиологическая инсомния характеризуется как расстройство соматизированного напряжения с формированием нарушающих сон ассоциаций, которые препятствуют засыпанию, нарушением ночного сна и сокращением периода дневного бодрствования. Ребенок к вечеру устает, чувствует сонливость, однако как только он ложится в постель, сон «как рукой снимает». Такого рода инсомния характерна для детей с повышенной тревожностью и ответственным отношением к учебе.

Преходящая (временная) инсомния возникает у детей во время переездов или путешествий [14].

КОРРЕКЦИЯ РЕЖИМА И ГИГИЕНЫ СНА / CORRECTION OF SLEEP REGIME AND HYGIENE

Детская поведенческая инсомния является наиболее частым расстройством сна у детей грудного и раннего детского возраста. Распространенность ее составляет 20–30%. Чаще всего причиной ее возникновения является нарушение режима и гигиены сна [1].

Рекомендации по лечению и профилактике поведенческой инсомнии у детей предполагают соблюдение режима дня, постоянное время укладывания ребенка, соблюдение определенного ритуала отхода ко сну, гигиену сна.

Основные принципы режима и гигиены сна:

- создание спокойной комфортной обстановки спальни комнаты без интенсивных раздражителей;
- регулярное соблюдение режима сна (следует спать и просыпаться в одно и то же время);
- правильное приготовление ко сну (самостоятельное засыпание ребенка в кровати без помощи родителей, ограничение или исключение использования электронных гаджетов, излучающих синий свет спектра);
- умеренные дневные физические нагрузки;
- исключение перед сном продуктов, обладающих стимулирующим действием;
- употребление в пищу продуктов, богатых триптофаном и витамином В6.

Наиболее эффективными в лечении инсомнии у детей признаны когнитивно-поведенческая терапия и соблюдение рекомендаций по гигиене сна [15–17]. Распространенность инсомнии, связанной с нарушением гигиены сна, в детской популяции составляет 1–2%. Пациенты жалуются на трудности при засыпании или частые пробуждения, трудности утреннего пробуждения. Данные феномены можно устранить коррекцией режима и гигиены сна.

Для лечения нарушения засыпания у маленьких детей разработаны поведенческие стратегии «проверки и выдержки» [18] или «постепенного погашения» в присутствии родителя [19]. Цель данных методик – научить ребенка грудного возраста засыпать самостоятельно. Методика «проверки и выдержки» заключается в том, что родители не реагируют на капризы ребенка перед сном. Ребенка укладывают в постель и игнорируют его требования до следующего утра. По методике «постепенного погашения» следует выждать, прежде чем подойти к ребенку. Ежедневное соблюдение этих правил способствует самостоятельному засыпанию ребенка, увеличивает продолжительность его сна. Стратегия «позитивного подкрепления» в более старшем возрасте подразумевает поощрение (например, стикеры за каждое самостоятельное засыпание) [20].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ / PHARMACOTHERAPY

Фармакотерапию следует рассматривать при неэффективности поведенческих методов, при этом лечение инсомнии обязательно должно включать комплекс немедикаментозных и медикаментозных способов лечения. Первой линией терапии инсомнии должна быть когнитивно-поведенческая терапия. В исследовании J.A. Mindell et al. (2006 г.) показано, что нефармакологические методы лечения приводят к более длительному периоду сна, а сочетание применения медикаментозных и немедикаментозных методов – к меньшей выраженности побочных эффектов фармакотерапии [8].

К настоящему времени отсутствуют единые европейские или национальные рекомендации, научно обоснованные исследования, касающиеся эффективности, безопасности и переносимости лекарств при лечении детской инсомнии. Имеются немногочислен-

ные рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования, свидетельствующие об эффективности снотворных средств у детей [21]. Рекомендуются отдельные группы фармакологических препаратов, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. U.S. Food and Drug Administration, FDA) или Европейским агентством лекарственных средств (англ. European Medicines Agency, EMA).

При выборе лекарственных средств для лечения инсомнии необходимо руководствоваться, прежде всего, принципами безопасности применения препаратов с учетом возникновения побочных эффектов. Например, резкая отмена лекарственного средства, подавляющего фазу быстрого сна, может вызвать феномен рикошетной инсомнии – ухудшение субъективных характеристик сна и увеличение доли быстрого сна с развитием ночных кошмарных сновидений. Некоторые препараты могут усилить дневную сонливость или ночные пароксизмы (снохождение). С особой осторожностью необходимо применять снотворные из группы бензодиазепинов для лечения первичных форм нарушений сна, вызывающих угнетение дыхания.

Представления по лечению инсомнии постоянно меняются. Рекомендовано применение рецептурных препаратов для лечения инсомнии, одобренных FDA, безрецептурных препаратов, а также терапия «вне инструкции» (англ. off-label).

Фармакологические препараты, используемые для лечения инсомнии у детей, представлены в **таблице 1**.

Рецептурные лекарственные средства / Prescription medicines

Рецептурные лекарственные средства для взрослых, одобренные FDA, включают бензодиазепины, небензодиазепиновые Z-препараты, агонисты мелатониновых рецепторов, доксепин и суворексант.

Бензодиазепины

Механизм действия таких препаратов связан с неселективным модулирующим воздействием на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС. Кроме снотворного действия бензодиазепины оказывают анксиолитический, противосудорожный, седативный и миорелаксирующий эффекты [22].

С особой осторожностью бензодиазепиновые препараты следует назначать пациентам с апноэ в связи с их миорелаксирующим действием. Ограничение применения бензодиазепинов в детской практике связано с риском развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) в виде дневной сонливости, головокружения, головной боли, рикошетной бессонницы и синдрома отмены.

Показанием для назначения бензодиазепинов в детской практике являются только кратковременная бессонница или наличие тревожных расстройств, судорог и отдельных проявлений парасомнии. Наиболее частым бензодиазепином, применяемым у детей при нарушениях сна, является клоназепам. Его назначают при парасомниях (снохождение, кошмарные сновидения, ночные страхи), а также при лечении симптомов периодических нарушений движений конечностей [23].

Небензодиазепиновые Z-снотворные

Небензодиазепины, называемые Z-препаратами, являются селективными агонистами ГАМК_A-рецепторов, содержащих $\alpha 1$ -субъединицу. К этой группе относят золпидем, залеплон и зопиклон. Отличительной особенностью этих препаратов является меньшее влияние на структуру сна по сравнению с бензодиазепинами [24].

Залеплон – снотворное средство ультракороткого действия с периодом полураспада от 1 до 2 ч. Противопоказан для приме-

нения до 18 лет. Золпидем – препарат короткого действия (период полураспада от 2 до 3 ч), применяется в основном при инсомнии, связанной с нарушением инициации сна. Препараты с промежуточным и длительным действием (период полураспада от 5 до 7 ч) эсзопиклон (в РФ не зарегистрирован) и зопиклон используются при нарушениях поддержания сна. Зопиклон противопоказан до 18 лет [25]. Залеплон может спровоцировать развитие сомнамбулизма у подростков, сонливость, атаксию, головокружение, спутанность сознания и нарушение (нечеткость) речи при передозировке [26]. Эсзопиклон вызывает неприятный металлический привкус во рту и головную боль.

В отличие от бензодиазепинов Z-препараты в рекомендуемых дозах обычно не вызывают рикошетной бессонницы при резком прекращении приема препарата. Длительное (6 мес) применение Z-снотворных у взрослых показало их безопасность и эффективность без развития толерантности [25].

Потенциальными побочными эффектами Z-препаратов являются головная боль, головокружение, антероградная амнезия, спутанность сознания и галлюцинации [26]. Они противопоказаны пациентам с апноэ сна, поскольку притупляют реакцию возбуждения на гипоксемию [27].

Агонисты рецепторов мелатонина

Рамелтеон (в РФ не зарегистрирован) является единственным синтетическим агонистом рецепторов мелатонина для лечения бессонницы у взрослых, одобренным FDA, но не одобренным EMA. Он обладает высокой чувствительностью к мелатониновым рецепторам 1-го и 2-го подтипов, расположенным в супрахиазмальном ядре гипоталамуса. При стимуляции рецепторов сетчатки импульс поступает в супрахиазмальное ядро гипоталамуса и эпифиз, что приводит к прекращению выделения мелатонина. В темноте сигналы от сетчатки не поступают и выделение мелатонина не блокируется. Стимуляция мелатонином рецепторов супрахиазмального ядра регулирует цикл сна [28].

Рамелтеон обладает быстрой абсорбцией при приеме внутрь, коротким периодом полувыведения (1–2,6 ч). При употреблении пищи с высоким содержанием жиров происходит изменение его фармакокинетических параметров. Применение рамелтеона в детской практике для лечения инсомнии показало достаточную эффективность и переносимость.

Наиболее частые НПР при приеме рамелтеона – головная боль, головокружение и утомляемость. В отличие от модуляторов ГАМК препарат не вызывает синдрома отмены и зависимости [29].

Селективные антагонисты гистаминовых рецепторов

Трициклический антидепрессант доксепин (в РФ не зарегистрирован) в низкой дозе (3–6 мг) одобрен FDA для лечения бессонницы, связанной с нарушением засыпания. В этой дозе доксепин оказывает седативно-снотворное действие за счет селективного антагонизма рецептора гистамина H₁ [24]. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–8 ч, а период полувыведения составляет около 24 ч.

Препарат не изучался в педиатрической популяции. Клинические исследования с участием взрослых пациентов показали, что продолжительный прием доксепина обеспечивает быструю индукцию сна с его поддержанием на протяжении всей ночи, без остаточных эффектов на следующий день. Побочные реакции включают дневную сонливость и остаточный эффект на следующий день при дозировании препарата свыше 6 мг [31].

Антагонист орексиновых рецепторов двойного действия суворексант в РФ не зарегистрирован. Орексиновая нейропептид-

Таблица 1. Препараты, используемые для лечения инсомнии в детском возрасте

Table 1. Drugs used to treat childhood insomnia

МНН (ТН) / INN (TN)	Механизм действия / Mechanism of action	Дозы / Doses	Побочные эффекты / Side effects
<i>Антигистаминные средства с седативным эффектом / Antihistamines with a sedative effect</i>			
Дифенгидрамин (Димедрол®), ципрогептадин (Перитол®)* гидроксизин (Гидроксизин®) / Diphenhydramine (Dimedrol®), cyproheptadine (Peritol®)* hydroxyzine (Hydroxyzine®)	Конкурентный блокатор H1- гистаминовых рецепторов ЦНС / CNS histamine H1-receptor competitive antagonists	0,5 мг/кг; с 4 лет: 1 г/кг // 0.5 mg/kg; ≥4 years old: 1 g/kg	Дневная сонливость, гастроинтестинальные НПР (потеря аппетита, рвота, запоры, сухость во рту), повышенная возбудимость / Diurnal drowsiness, gastrointestinal adverse events (loss of appetite, vomit, constipation, dry mouth), hyperexcitability
<i>Аналог гормона / Hormone analog</i>			
Мелатонин / Melatonin	Регуляция цикла «сон– бодрствование» супрахиазмальным ядром, неселективное действие на мелатониновые MT1- и MT2- рецепторы / Regulation of the cycle “sleep-awake” by the suprachiasmatic nucleus, non-selective effect on melatonin MT1-and MT2-receptors	0,05 мг/кг // 0.05 mg/kg	Головная боль, нистагм, утренняя вялость, возможно обострение коморбидных аутоиммунных заболеваний / Headache, nystagmus, morning fatigue, possible exacerbation of comorbid autoimmune diseases
<i>Ноотропный препарат с седативным действием / Nootropic agent with a sedative effect</i>			
Глицин / Glycine	Обладает глицин- и ГАМК- ергическим, альфа1- адреноблокирующим действием; регулирует деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов / Exerts glycine and GABA-ergic alpha1-adrenoblocking effect; regulates glutamate receptor activity (NMDA)	50–100 мг/сут // 50–100 mg/day	Возможна аллергическая реакция / Possible allergic reaction
<i>Фитотерапия / Phytotherapy</i>			
Валериана / Valeriana	Связывание с ГАМК-рецепторами, повышает выделение ГАМК / Binding with GABA-receptors, increases GABA expression	Настой 2–3 г/сут // Tincture 2–3 g/day	Возможны вялость, слабость, сонливость, индивидуальная непереносимость и аллергические реакции / Fatigue, weakness, drowsiness, intolerance, allergic reactions
<i>Гомеопатические средства / Homeopathic agents</i>			
<i>Cypripedium parviflorum var. pubescens, Magnesium carbonicum, Zincum valerianicum (Дормикинд® / Dormikind®)</i>	Механизм действия обусловлен компонентами, входящими в его состав / Mechanism of action is provided by the components included in the composition	Дети 0–6 лет: по 1 таблетке 4 раза в день / Children 0–6 years old: 1 tablet 4 times a day	Аллергическая реакция, индивидуальная непереносимость / Allergic reaction, intolerance
<i>Chatomilla recutita, Valeriana officinalis, Cuprum metallicum, Kalium phosphoricum, Delphinium staphisagria, Calcium hypophosphorosum (Киндинорм® / Kindinorm®)</i>	Механизм действия обусловлен компонентами, входящими в его состав / Mechanism of action is provided by the components included in the composition	Дети 1–10 лет: по 1 грануле на каждый год жизни 3 раза в день; дети 10–18 лет: по 10 гранул 3 раза в день / Children 1–10 years old: 1 granule per each year of life 3 times a day; children 10–18 years old: 10 granules 3 times a day	Возможны аллергические реакции / Possible allergic reactions

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ТН – торговое наименование; ЦНС – центральная нервная система; НПР – нежелательные побочные реакции; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; NMDA (англ. N-methyl-D-aspartate) – N-метил-D-аспартат. * В России не зарегистрирован.

Note. INN – international non-proprietary name; TN – trade name; CNS – central nervous system; GABA – gamma-aminobutyric acid; NMDA – N-methyl-D-aspartate.

* Not registered in Russia.

ная система является основным механизмом, обеспечивающим состояние бодрствования. Орексины синтезируются нейронами гипоталамической области, блокируют рецепторы орексина OX1R и OX2R, которые играют ключевую роль в регуляции цикла «сон–бодрствование» [32]. Из НПР отмечают дневную сонливость и необычные сновидения.

Новый антагонист орексиновых рецепторов двойного действия – лемборексант, одобрен FDA в 2019 г. (в РФ не зарегистрирован). Сильно ингибирует орексиновые рецепторы OX2R, с чем связывают меньший риск развития дневной сонливости [33].

Безрецептурные снотворные средства / Over-the-counter sleeping drugs

Антигистаминные препараты

Антигистаминные препараты популярны из-за их доступности и низкой стоимости. Механизм их действия связан с конкурентной блокадой рецепторов гистамина в центральной и периферической нервной системе. Препараты первого поколения (например, дифенгидрамин, ципрогептадин, гидроксизин) растворимы в липидах, быстро всасываются, легко проходят через гематоэнцефалический барьер, оказывают выраженный седативный и снотворный эффекты по сравнению с антигистаминными препаратами второго и третьего поколений [27].

Эти препараты, как правило, хорошо переносятся детьми, и их влияние на структуру сна незначительно. Рандомизированное контролируемое исследование с участием детей школьного возраста показало субъективное улучшение латентного периода сна и уменьшение ночных пробуждений. Дифенгидрамин является также мощным антагонистом мускариновых рецепторов 1-го типа, поэтому возможно развитие побочных антихолинергических НПР в виде сухости во рту, запора, задержки мочи, нарушения памяти, нечеткости зрения. Отмечаются спутанность сознания и усиление синдрома беспокойных ног. Может быстро развиваться толерантность, при этом повышение дозы препарата приводит к усугублению побочных эффектов [27]. Учитывая вышеизложенные фармакологические свойства, данная группа препаратов не показана для длительного применения.

Мелатонин

Мелатонин (нейромедиатор, гормон шишковидной железы) играет важную роль в регуляции циркадных ритмов цикла «сон–бодрствование» и основных ритмов температуры тела. Мелатонин вырабатывается в ночное время с пиком активности от полуночи до 4–6 ч утра. Седативное свойство мелатонина связано с неселективным воздействием на мелатониновые рецепторы MT1 и MT2, расположенные в супрахиазматическом ядре гипоталамуса [23]. Мелатонин способствует сну за счет как хронобиотического (т.е. сдвигает циркадный цикл «сон–бодрствование»), так и снотворного эффектов в зависимости от дозы и времени приема. Например, прием относительно большой снотворной дозы мелатонина (3 мг) за 30 мин до сна ускоряет засыпание [27].

Детям с задержкой циркадной фазы можно вводить меньшую хронобиотическую дозу мелатонина (0,3–0,5 мг) вечером. Имеющиеся эмпирические данные свидетельствуют о хорошей переносимости препарата и возможности применения в педиатрической популяции, в особенности у детей с сопутствующим синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [34]. Мелатонин также используется для коррекции хронических или острых нарушений циркадного ритма у здоровых детей (например, при смене часовых поясов) и у детей с сопутствующим нарушением

развития нервной системы (синдром Ретта, аутизм) [35]. Препарат обладает низкой биодоступностью из-за значительного эффекта первичного прохождения через печень и интенсивного первичного метаболизма (уровень пресистемного метаболизма может достигать 85%), поэтому дети младшего возраста усваивают его быстрее, чем дети старшего возраста.

Четких рекомендаций по дозированию мелатонина не существует. Эффективная дозировка варьирует в зависимости от исследований. По данным O. Bruni et al. [36] и открытого исследования мелатонина для детей с бессонницей [37], рекомендуемые дозы мелатонина составляют 1 мг для младенцев, 2,5–3 мг для детей старшего возраста и 5 мг для подростков.

Мелатонин также доступен в препаратах с контролируемым высвобождением и длительным периодом полураспада (от 3,5 до 4,0 ч), которые могут использоваться для поддержания сна [38]. Он имеет низкий профиль побочных эффектов и считается безопасным даже при длительном применении [39]. Благодаря своим иммуномодулирующим свойствам мелатонин следует применять с осторожностью у детей с иммунными нарушениями или при приеме иммуносупрессантов (кортикостероидов) [40].

Глицин

Изучение применения безрецептурных препаратов на основе аминокислот при инсомнии показало высокую приверженность к терапии глицином. Глицин – аминокислота, которая играет важную роль как в возбуждающей, так и в ингибирующей нейротрансмиссии. Данные экспериментальных исследований на лабораторных животных показали увеличение количества внеклеточного серотонина в ЦНС при пероральном приеме глицина и его участие в опосредованном глицином улучшении качества сна. Установлена стабилизация сна без серьезных побочных эффектов [41]. В детской практике при нарушениях сна глицин назначают за 20 мин до сна или непосредственно перед сном.

Фитотерапия

Наиболее часто применяемыми растительными средствами для лечения инсомнии являются валериана, хамомила, кава-кава (полинезийский перец), лаванда и др. Корень валерианы и ромашка связываются с рецепторами бензодиазепинов, оказывая мягкое седативное действие [41]. Кава-кава и лаванда оказывают угнетающее действие на ЦНС. В исследованиях показана эффективность ароматерапии с лавандой для улучшения качества сна [42].

Растительные средства считаются безопасными для применения у взрослых. Однако безопасность и эффективность в педиатрической популяции малоизвестны из-за отсутствия широкомасштабных исследований. Например, имеются сведения о развитии гепатотоксичности и синдрома эозинофильной миалгии при лечении кава-кава и триптофаном [43].

Гомеопатические снотворные средства / Homeopathic sleeping pills

Ряд практикующих врачей допускает возможность применения гомеопатических средств для лечения нарушения сна у детей раннего возраста.

В одном открытом клиническом исследовании продемонстрирован хороший терапевтический эффект применения препарата Дормикинд®, содержащего комплекс действующих компонентов растительного и минерального происхождения: *Cypripedium pubescens* (башмачок пушистый, семейство орхидовых), *Magnesium carbonicum* (магния карбонат), *Zincum valerianicum* (цинк валерианат). После лечения препаратом отмечено умень-

шение продолжительности засыпания, увеличение длительности ночного сна и сокращение частоты пробуждений [44]. В РФ препарат разрешен к применению с периода новорожденности до 6 лет по 1 таблетке 4 раза в день.

В качестве комплексной терапии для детей от 1 года до 7 лет применяют гомеопатическое средство Киндинорм®, которое отпускается по рецепту врача. Препарат применялся у детей дошкольного возраста в лечении неврастения [45]. Исследования, демонстрирующие эффективность препарата у детей с инсомнией, отсутствуют.

Также следует отметить, что теоретическое обоснование гомеопатического принципа действия не соответствует научным представлениям о патогенезе инсомнии и других заболеваний, а плацебо-контролируемые исследования не выявили разницы между эффектом гомеопатических препаратов и плацебо. Поэтому большинство профессиональных медицинских и научных обществ критически относятся к гомеопатии.

Off-label-терапия инсомнии в детском возрасте / Off-label insomnia therapy in childhood

Отсутствие полноценной доказательной базы применения препаратов для лечения инсомнии у детей является актуальной проблемой, требующей создания оптимального протокола, основанного на эффективности, безопасности, а также фармакодинамических и фармакокинетических особенностях применяемой фармакотерапии [46].

Альфа-агонисты

Клонидин является агонистом α_2 -адренергических рецепторов, рекомендованным FDA для лечения гипертонической болезни. Он также используется при лечении СДВГ и детской инсомнии [22, 47]. К настоящему времени сведений о безопасности и эффективности применения клонидина в детском возрасте мало. Ретроспективные исследования у детей с нарушением сна в сочетании с нервно-психическими расстройствами показали улучшение засыпания, поддержание сна и хорошую переносимость препарата [27, 48]. При приеме внутрь он быстро абсорбируется, снотворное действие проявляется в течение 1 ч и достигает максимального эффекта через 2–4 ч. Клонидин вызывает минимальные нарушения структуры сна, возможны укорочение быстрой и медленной фаз сна. Отмена его приема может вызывать яркие сновидения, усиление сомнамбулизма и кошмарные сновидения вследствие развития рикошетной инсомнии [23].

Несмотря на относительно низкий профиль побочных эффектов, клонидин имеет узкий терапевтический спектр, что значительно повышает вероятность развития побочных эффектов даже в терапевтических дозах. НПР включают сухость во рту, брадикар-

дию, раздражительность. Альфа-агонисты не нашли применения в РФ для лечения инсомнии в детском возрасте. Неврологи знают о возможностях терапии клонидином в детской психиатрической практике, но избегают его использования в связи с побочными эффектами со стороны сердечно-сосудистой системы.

Антидепрессанты

Трициклические (амитриптилин и доксепин), атипичные (тразодон и мirtазапин) антидепрессанты назначают при сочетании инсомнии с тревожно-депрессивным расстройством. При этом используются значительно более низкие дозы, чем при лечении расстройств настроения. Наиболее частыми НПР являются затуманенное зрение, сухость во рту, задержка мочи, ортостатическая гипотензия. Трициклические антидепрессанты также могут усугублять симптомы синдрома беспокойных ног [22].

Нейролептики

Атипичные нейролептики (рисперидон, оланзапин и кветиапин) используются при нарушениях сна у детей с психическими расстройствами. Снотворно-седативное действие связано с блокадой мускариновых, гистаминергических и серотонинергических рецепторов [49]. Большинство нейролептиков уменьшают латентный период сна, увеличивают продолжительность сна и угнетают фазу быстрого сна в более высоких дозах. НПР связаны с увеличением массы тела, периодическими непроизвольными движениями конечностей. Отмечено нарушение толерантности к глюкозе [48].

Антиконвульсанты

При сочетании инсомнии с болевым синдромом, парциальной эпилепсией, синдромом беспокойных ног, злоупотреблением алкоголем наиболее эффективными признаны два противосудорожных препарата: габапентин и прегабалин. Снотворное действие антиконвульсантов достигается блокадой нейромедиаторных глутаматных и норадренергической систем. У детей с нервно-психическими расстройствами эффективно лечение тяжелой (рефрактерной) инсомнии габапентином [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Фармакотерапия инсомнии детского возраста должна проводиться на доказательной базе, основанной на знаниях о возрастных особенностях развивающегося организма, эффективности, безопасности, фармакодинамических и фармакокинетических параметров применяемых препаратов. Медикаментозную терапию необходимо сочетать с когнитивно-поведенческими методиками, включая соблюдение режима сна и гигиены.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Полуэктов М.Г. Нарушения сна в детском возрасте: причины и современная терапия. *Эффективная фармакотерапия*. 2012; 1: 32–9.
2. Ivanenko A., McLaughlin Crabtree V., Gozal D. Sleep and depression in children and adolescents. *Sleep Med Rev*. 2005; 9 (2): 115–29. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.09.006>.
3. Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.B., et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008; 31 (5): 619–26. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.619>.
4. Маркданте К., Клигман Р. Основы педиатрии по Нельсону. 8-е изд. М.: Эксмо; 2021: 848 с.
5. Maski K., Owens J.F. Insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (11): 1170–81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30204-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30204-6).
6. Классификация нарушений сна (российский вариант международной классификации нарушений сна). URL: <https://rossleep.ru/metodicheskie-rekomendatsii/klassifikatsiya-narusheniy-sna/> (дата обращения 22.03.2022).
7. Харламов Д.А., Кременчукская М.Р., Трифонова О.А. Полисомнография в диагностике нарушений сна у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008; 53 (5): 52–8.

8. Mindell J.A., Emslie G., Blumer J., et al. Pharmacologic management of insomnia in children and adolescents: consensus statement. *Pediatrics*. 2006; 117 (6): e1223–32. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1693>.
9. Кельмансон И.А. Фармакотерапия расстройств сна в дошкольном и младшем школьном возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (9-2): 55–61. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009255>.
10. Корабельникова Е.А. Лечение и профилактика инсомний у детей раннего возраста. *Российский психиатрический журнал*. 2012; 3: 62–70.
11. Nunes M.L., Cavalcante V. Clinical evaluation and treatment of insomnia in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81 (4): 277–86 (in Portuguese).
12. Owens J.A., Mindell J.A. Pediatric insomnia. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58 (3): 555–69. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.03.011>.
13. Meltzer L.J. Clinical management of behavioral insomnia of childhood: treatment of bedtime problems and night wakings in young children. *Behav Sleep Med*. 2010; 8 (3): 172–89. <https://doi.org/10.1080/15402002.2010.487464>.
14. Ophof D., Slaats M.A., Boudewyns A. Sleep disorders during childhood: a practical review. *Eur J Pediatr*. 2018; 177 (5): 641–8. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3116-z>.
15. Kaczor M., Skalski M. Treatment of behavioral sleep problems in children and adolescents – literature review. *Psychiatr Pol*. 2016; 50 (3): 571–84. <https://doi.org/10.12740/PP/41294>.
16. Morgenthaler T.I., Owens J., Alessi C., et al. Practice parameters for behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep*. 2006; 29 (10): 1277–81.
17. Пчелина П.В., Полуэктов М.Г. Как лечить инсомнию раннего детского возраста. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 19: 52–9.
18. Ferber R. Solve your child's sleep problems. Touchstone; 2006: 4646 pp.
19. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Мед-практика; 2005: 116 с.
20. Galland B., Meredith-Jones K., Gray A., et al. Criteria for nap identification in infants and young children using 24-h actigraphy and agreement with parental diary. *Sleep Med*. 2016; 19: 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.10.013>.
21. Pelayo R., Dubic M. Pediatric sleep pharmacology. *Semin Pediatr Neurol*. 2008; 15 (2): 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2008.03.004>.
22. Owens J.F., Rosen C.L., Mindell J.A. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: a national survey. *Sleep Med*. 2010; 11 (7): 692–700. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.11.015>.
23. Relia S., Ekambaram V. Pharmacological approach to sleep disturbances in autism spectrum disorders with psychiatric comorbidities: a literature review. *Med Sci (Basel)*. 2018; 6 (4): 95. <https://doi.org/10.3390/medsci6040095>.
24. Стал С.М. Основы психофармакологии. Теория и практика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020: 656 с.
25. Walsh J.K., Krystal A.D., Amato D.A., et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep*. 2007; 30 (8): 959–68. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.8.959>.
26. Liskow B., Pikalov A. Zaleplon overdose associated with sleepwalking and complex behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43 (8): 927–8. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000129219.66563.a>.
27. Owens J.A., Moturi S. Pharmacologic treatment of pediatric insomnia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009; 18 (4): 1001–16. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2009.04.009>.
28. Hatta K., Kishi Y., Wada K., et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71 (4): 397–403. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3320>.
29. Kawabe K., Horiuchi F., Oka Y., et al. The melatonin receptor agonist ramelteon effectively treats insomnia and behavioral symptoms in autistic disorder. *Case Rep Psychiatry*. 2014; 2014: 561071. <https://doi.org/10.1155/2014/561071>.
30. Яхно Н.Н. Отчет о клинической эффективности препарата «мелаксен» фирмы Unipharm-USA (США) при лечении инсомний. *Лечащий врач*. 1999; 10: 26–7.
31. Weber J., Siddiqui M.A., Wagstaff A.J., et al. Low-dose doxepin: in the treatment of insomnia. *CNS Drugs*. 2010; 24 (8): 713–20. <https://doi.org/10.2165/11200810-000000000-00000>.
32. Kawabe K., Horiuchi F., Ochi M., et al. Suvorexant for the treatment of insomnia in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017; 27 (9): 792–5. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0206>.
33. Kishi T., Nomura I., Matsuda Y., et al. Lemborexant vs suvorexant for insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2020; 128: 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.05.025>.
34. Bendz L.M., Scates A.C. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother*. 2010; 44 (1): 185–91. <https://doi.org/10.1345/aph.1M365>.
35. Johnson K.P., Malow B.A. Sleep in children with autism spectrum disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2008; 10 (5): 350–9. <https://doi.org/10.1007/s11940-008-0038-5>.
36. Bruni O., Alonso-Alconada D., Besag F., et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19 (2): 122–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.12.007>.
37. Andersen I.M., Kaczmarek J., McGrew S.G., et al. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol*. 2008; 23 (5): 482–5. <https://doi.org/10.1177/0883073807309783>.
38. Dujardin S., Pijpers A., Pevernagie D. Prescription drugs used in insomnia. *Sleep Med Clin*. 2018; 13 (2): 169–82. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.03.001>.
39. Carr R., Wasdell M.B., Hamilton D., et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res*. 2007; 43 (4): 351–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00485.x>.
40. Lin G.J., Huang S.H., Chen S.J., et al. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci*. 2013; 14 (6): 11742–66. <https://doi.org/10.3390/ijms140611742>.
41. Bannai M., Kawai N. New therapeutic strategy for aminoacid medicine: glycine improves the quality of sleep. *J Pharmacol Sci*. 2012; 118 (2): 145–8. <https://doi.org/10.1254/jphs.11r04fm>.
42. Owens J.A., Babcock D., Blumer J., et al. The use of pharmacotherapy in the treatment of pediatric insomnia in primary care: rational approaches. A consensus meeting summary. *J Clin Sleep Med*. 2005; 1 (1): 49–59. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26297>.
43. Meolie A.L., Rosen C., Kristo D., et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med*. 2005; 1 (2): 173–87.
44. Хачатрян Л.Г., Погорелова М.С., Геппе Н.А. и др. Проблемы нарушения сна у детей раннего возраста: вопросы диагностики и коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (7-2): 25–32. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907225>.
45. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А. и др. Исследование эффективности применения препарата киндинорм в лечении неврастении у детей дошкольного возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016; 95 (3): 140–4.
46. Яковлева Е.Е., Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Проблема off-label назначений в терапии неонатальных судорог. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021; 20 (3): 43–50. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.3.5>.
47. Nguyen M., Tharani S., Rahmani M., Shapiro M. A review of the use of clonidine as a sleep aid in the child and adolescent population. *Clin Pediatr (Phila)*. 2014; 53 (3): 211–6. <https://doi.org/10.1177/0009922813502123>.

48. Xue M., Brimacombe M., Chaaban J., et al. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol*. 2008; 23 (1): 6–13. <https://doi.org/10.1177/0883073807307102>.
49. Keshavan M.S., Prasad K.M., Montrose D.M., et al. Sleep quality and architecture in quetiapine, risperidone, or never-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27 (6): 703–5. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31815a884d>.
50. Robinson A.A., Malow B.A. Gabapentin shows promise in treating refractory insomnia in children. *J Child Neurol*. 2013; 28 (12): 1618–21. <https://doi.org/10.1177/0883073812463069>.
- REFERENCES:**
- Poluektov M.G. Sleep disorders in childhood: causes and modern therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya / Effective Pharmacotherapy*. 2012; 1: 32–9 (in Russ.).
 - Ivanenko A., McLaughlin Crabtree V., Gozal D. Sleep and depression in children and adolescents. *Sleep Med Rev*. 2005; 9 (2): 115–29. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.09.006>.
 - Cappuccio F.P., Taggart F.M., Kandala N.B., et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*. 2008; 31 (5): 619–26. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.5.619>.
 - Marcdante K., Kliegman R.M. Nelson essentials of pediatrics. 8th ed. Elsevier; 2018.
 - Maski K., Owens J.F. Insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2016; 15 (11): 1170–81. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30204-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30204-6).
 - International Classification of Sleep Disorders Third Edition. Available at: <https://j2vjt3dnbra3ps7ll1clb4q2-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/05/ICSD3-TOC.pdf> (accessed 22.03.2022).
 - Kharlamov D.A., Kremenchugskaya M.R., Trifonova O.E. Polysomnography in the sleep disorders diagnostics in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008; 53 (5): 52–8 (in Russ.).
 - Mindell J.A., Emslie G., Blumer J., et al. Pharmacologic management of insomnia in children and adolescents: consensus statement. *Pediatrics*. 2006; 117 (6): e1223–32. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1693>.
 - Kelmanson I.A. Pharmacotherapy of sleep disturbances in pre-school and elementary school children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120 (9-2): 55–61 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012009255>.
 - Korabelnikova E.A. Treatment and prevention of insomnia in infants and young children. *Russian Journal of Psychiatry*. 2012; 3: 62–70 (in Russ.).
 - Nunes M.L., Cavalcante V. Clinical evaluation and treatment of insomnia in childhood. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81 (4): 277–86 (in Portuguese).
 - Owens J.A., Mindell J.A. Pediatric insomnia. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58 (3): 555–69. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.03.011>.
 - Meltzer L.J. Clinical management of behavioral insomnia of childhood: treatment of bedtime problems and night wakings in young children. *Behav Sleep Med*. 2010; 8 (3): 172–89. <https://doi.org/10.1080/15402002.2010.487464>.
 - Ophof D., Slaats M.A., Boudewyns A. Sleep disorders during childhood: a practical review. *Eur J Pediatr*. 2018; 177 (5): 641–8. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3116-z>.
 - Kaczor M., Skalski M. Treatment of behavioral sleep problems in children and adolescents – literature review. *Psychiatr Pol*. 2016; 50 (3): 571–84. <https://doi.org/10.12740/PP/41294>.
 - Morgenthaler T.I., Owens J., Alessi C., et al. Practice parameters for behavioral treatment of bedtime problems and night wakings in infants and young children. *Sleep*. 2006; 29 (10): 1277–81.
 - Pchelina P.V., Poluektov M.G. How to treat insomnia of early childhood. *Effektivnaya farmakoterapiya / Effective Pharmacotherapy*. 2016; 19: 52–9 (in Russ.).
 - Ferber R. Solve your child's sleep problems. Touchstone; 2006: 4646 pp.
 - Levin Ya.I., Kovrov G.V., Poluektov M.G., et al. Insomnia, modern diagnostic and therapeutic approaches. Moscow: Medpraktika; 2005: 116 pp. (in Russ.).
 - Galland B., Meredith-Jones K., Gray A., et al. Criteria for nap identification in infants and young children using 24-h actigraphy and agreement with parental diary. *Sleep Med*. 2016; 19: 85–92. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.10.013>.
 - Pelayo R., Dubic M. Pediatric sleep pharmacology. *Semin Pediatr Neurol*. 2008; 15 (2): 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2008.03.004>.
 - Owens J.F., Rosen C.L., Mindell J.A. Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: a national survey. *Sleep Med*. 2010; 11 (7): 692–700. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.11.015>.
 - Relia S., Ekambaram V. Pharmacological approach to sleep disturbances in autism spectrum disorders with psychiatric comorbidities: a literature review. *Med Sci (Basel)*. 2018; 6 (4): 95. <https://doi.org/10.3390/medsci6040095>.
 - Stahl S.M. Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical application. 4th ed. Cambridge University Press; 2013: 626 pp.
 - Walsh J.K., Krystal A.D., Amato D.A., et al. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for six months: effect on sleep, quality of life, and work limitations. *Sleep*. 2007; 30 (8): 959–68. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.8.959>.
 - Liskow B., Pikalov A. Zaleplon overdose associated with sleepwalking and complex behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43 (8): 927–8. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000129219.66563.aa>.
 - Owens J.A., Moturi S. Pharmacologic treatment of pediatric insomnia. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2009; 18 (4): 1001–16. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2009.04.009>.
 - Hatta K., Kishi Y., Wada K., et al. Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71 (4): 397–403. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3320>.
 - Kawabe K., Horiuchi F., Oka Y., et al. The melatonin receptor agonist ramelteon effectively treats insomnia and behavioral symptoms in autistic disorder. *Case Rep Psychiatry*. 2014; 2014: 561071. <https://doi.org/10.1155/2014/561071>.
 - Yakhno N.N. Report on the clinical efficacy of the drug “melaxen” by Unipharm-USA (USA) in the treatment of insomnia. *Lechaschi Vrach*. 1999; 10: 26–7 (in Russ.).
 - Weber J., Siddiqui M.A., Wagstaff A.J., et al. Low-dose doxepin: in the treatment of insomnia. *CNS Drugs*. 2010; 24 (8): 713–20. <https://doi.org/10.2165/11200810-000000000-00000>.
 - Kawabe K., Horiuchi F., Ochi M., et al. Suvorexant for the treatment of insomnia in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2017; 27 (9): 792–5. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0206>.
 - Kishi T., Nomura I., Matsuda Y., et al. Lemborexant vs suvorexant for insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2020; 128: 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.05.025>.
 - Bendz L.M., Scates A.C. Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother*. 2010; 44 (1): 185–91. <https://doi.org/10.1345/aph.1M365>.
 - Johnson K.P., Malow B.A. Sleep in children with autism spectrum disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2008; 10 (5): 350–9. <https://doi.org/10.1007/s11940-008-0038-5>.
 - Bruni S., Alonso-Alconada D., Besag F., et al. Current role of melatonin in pediatric neurology: clinical recommendations. *Eur*

- J Paediatr Neurol.* 2015; 19 (2): 122–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.12.007>.
37. Andersen I.M., Kaczmarek J., McGrew S.G., et al. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol.* 2008; 23 (5): 482–5. <https://doi.org/10.1177/0883073807309783>.
38. Dujardin S., Pijpers A., Pevernagie D. Prescription drugs used in insomnia. *Sleep Med Clin.* 2018; 13 (2): 169–82. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.03.001>.
39. Carr R., Wasdell M.B., Hamilton D., et al. Long-term effectiveness outcome of melatonin therapy in children with treatment-resistant circadian rhythm sleep disorders. *J Pineal Res.* 2007; 43 (4): 351–9. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00485.x>.
40. Lin G.J., Huang S.H., Chen S.J., et al. Modulation by melatonin of the pathogenesis of inflammatory autoimmune diseases. *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (6): 11742–66. <https://doi.org/10.3390/ijms140611742>.
41. Bannai M., Kawai N. New therapeutic strategy for aminoacid medicine: glycine improves the quality of sleep. *J Pharmacol Sci.* 2012; 118 (2): 145–8. <https://doi.org/10.1254/jphs.11r04fm>.
42. Owens J.A., Babcock D., Blumer J., et al. The use of pharmacotherapy in the treatment of pediatric insomnia in primary care: rational approaches. A consensus meeting summary. *J Clin Sleep Med.* 2005; 1 (1): 49–59. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26297>.
43. Meolie A.L., Rosen C., Kristo D., et al. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med.* 2005; 1 (2): 173–87.
44. Khachatryan L.G., Pogorelova M.S., Geppe N.A., et al. The problem of insomnia in infant/young children: issues of diagnosis and treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019; 119 (7-2): 25–32 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911907225>.
45. Chutko L.S., Surushkina S.Y., Yakovenko E.A., et al. Research of kindinorm drug effectiveness in neurasthenia treatment in preschool children. *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky.* 2016; 95 (3): 140–4 (in Russ.).
46. Iakovleva E.E., Tadtava Z.G., Galustyan A.N., Sardaryan I.S. The problem of off-label prescriptions in the treatment of neonatal seizures. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2021; 20 (3): 43–50 (in Russ.). <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.3.5>.
47. Nguyen M., Tharani S., Rahmani M., Shapiro M. A review of the use of clonidine as a sleep aid in the child and adolescent population. *Clin Pediatr (Phila).* 2014; 53 (3): 211–6. <https://doi.org/10.1177/0009922813502123>.
48. Xue M., Brimacombe M., Chaaban J., et al. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol.* 2008; 23 (1): 6–13. <https://doi.org/10.1177/0883073807307102>.
49. Keshavan M.S., Prasad K.M., Montrose D.M., et al. Sleep quality and architecture in quetiapine, risperidone, or never-treated schizophrenia patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2007; 27 (6): 703–5. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31815a884d>.
50. Robinson A.A., Malow B.A. Gabapentin shows promise in treating refractory insomnia in children. *J Child Neurol.* 2013; 28 (12): 1618–21. <https://doi.org/10.1177/0883073812463069>.

Сведения об авторах

Тадтаева Зара Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-1457>; РИНЦ SPIN-код: 6086-0169. E-mail: Tadtaeva2003@mail.ru.

Галустян Анна Николаевна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; РИНЦ SPIN-код: 3303-7650.

Русановский Владимир Васильевич – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0432-7946>; РИНЦ SPIN-код: 7010-4530.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833.

Сардарян Иван Суменович – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>; РИНЦ SPIN-код: 9522-9761.

Кривдина Марина Юрьевна – невролог психоневрологического отделения ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-8036>.

Курицына Наталия Андреевна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0200-5097>; РИНЦ SPIN-код: 4361-7365.

About the authors

Zara G. Tadtaeva – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-1457>; RSCI SPIN-code: 6086-0169. E-mail: Tadtaeva2003@mail.ru.

Anna N. Galustyan – MD, PhD, Associate Professor, Chief of Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; RSCI SPIN-code: 3303-7650.

Vladimir V. Rusanovsky – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0432-7946>; RSCI SPIN-code.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Federal Research Center "Informatics and Management", RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833.

Ivan S. Sardaryan – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>; RSCI SPIN-code: 9522-9761.

Marina Yu. Krivdina – Neurologist, Psychoneurological Department, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-8036>.

Natalia A. Kuritsyna – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology with the Course of Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0200-5097>; RSCI SPIN-code: 4361-7365.