

А. В. Чорномидз, О. М. Олещук, В. В. Черняшова

Еволюція снодійних засобів

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України,
м. Тернопіль

Ключові слова: інсомнія, снодійні засоби, гіпнотики, барбітурати, бензодіазепіни, Z-препарати, агоністи мелатонінових рецепторів, антагоністи орексинових рецепторів

Розлади сну і, зокрема, інсомнія, є однією з найпоширеніших скарг у клінічній практиці й являють собою значущу проблему сучасної охорони здоров'я. Далека від того, щоб бути лише суб'єктивним відчуттям дискомфорту, інсомнія є клінічно значущим розладом із широким спектром негативних наслідків для психічного, соматичного та соціального функціонування індивіда. Розуміння масштабів цієї проблеми є першим кроком до усвідомлення нагальної потреби в ефективних і безпечних методах її фармакологічної корекції, еволюції яких і присвячено цю статтю.

Епідеміологічні дані, які зібрані впродовж останніх десятиліть у різних країнах світу, свідчать про пандемічний характер поширення інсомнії. Важливо розрізняти скарги на епізодичне порушення сну та клінічно оформлений розлад – інсомнію. Так, за різними оцінками, від 30 % до 50 % дорослого населення в загальній популяції періодично відчувають ті чи інші симптоми безсоння, такі як труднощі з засинанням, переривчастий сон або передчасне пробудження [1, 2].

Однак, коли мова йде про інсомнію, що відповідає строгим діагностичним критеріям, показники залишаються тривожно високими. Згідно з актуальними класифікаціями,

такими як DSM-5 (Діагностичний і статистичний посібник з психічних розладів, 5-е видання) та ICSID-3 (Міжнародна класифікація розладів сну, 3-є видання), діагноз інсомнії встановлюється не лише на основі нічних симптомів, але й за обов'язкової наявності пов'язаних із цим денних порушень: втоми, зниження концентрації уваги, погіршення пам'яті, емоційної лабільності чи зниження працездатності [3]. Поширеність розладу інсомнії, що відповідає цим критеріям, у загальній популяції становить приблизно 10–15 % [4, 5].

Особливу клінічну значущість має хронічна інсомнія, що триває три місяці та довше, із частотою порушень сну не менше трьох разів на тиждень. Саме ця форма розладу асоційована з найтяжчими наслідками. Її поширеність оцінюється приблизно в 6–10 % серед дорослого населення [6].

Слід підкреслити, що ризик розвитку інсомнії розподілений у популяції нерівномірно. До груп підвищеного ризику належать:

- жінки: у 1,5–2,0 разу частіше за чоловіків страждають на інсомнію, що пов'язують з гормональними коливаннями, більшою схильністю до тривожно-депресивних розладів і соціальними факторами [7];

- особи похилого віку: поширеність інсомнії значно зростає з віком через фізіологічні зміни в архітектурі сну, високу частоту супутніх соматичних захворювань і поліпрагмазію;

- пацієнти з коморбідною патологією: інсомнія є надзвичайно поширеним

супутником інших захворювань. Близько 40–50 % пацієнтів з інсомнією мають коморбідний психіатричний розлад, найчастіше депресію або тривожний розлад [8]. Зв'язок тут є двонаправленим: інсомнія може бути як симптомом, так і фактором ризику й обтяжуючим чинником для психічного захворювання. Не менш важливим є зв'язок із соматичними хворобами, зокрема з хронічним болем, серцево-судинними, респіраторними й ендокринними захворюваннями [9].

Таким чином, інсомнія постає не як ізольована проблема, а як складний психосоматичний синдром, що є тягарем як для пацієнта, так і для системи охорони здоров'я в цілому. Значна поширеність і доведені негативні наслідки для здоров'я й якості життя обґрунтовують безперервний пошук нових фармакологічних стратегій, спрямованих на відновлення фізіологічного сну з мінімальними побічними ефектами.

Для повного розуміння терапевтичних підходів необхідно чітко класифікувати форми інсомнії та розглянути її фундаментальні механізми. Сучасна клінічна практика використовує декілька критеріїв для класифікації цього розладу.

Класифікація інсомнії

За тривалістю:

1) гостра (короткотривала) інсомнія: триває від кількох днів до трьох місяців. Зазвичай вона є реакцією на чіткий преципітуючий фактор (стрес, зміна часових поясів, гостре захворювання) і в багатьох випадках минає самостійно після його усунення;

2) хронічна інсомнія: визначається тривалістю понад три місяці з частою порушень щонайменше тричі на тиждень. Ця форма втрачає прямий зв'язок із початковим тригером і підтримується власними патологічними механізмами [3].

За клінічним фенотипом (часом виникнення):

1) пресомнічні розлади (інсомнія засинання): труднощі із засинанням, коли латентність сну перевищує 30 хв;

2) інтрасомнічні розлади (інсомнія підтримки сну): часті або тривалі нічні пробудження;

3) постсомнічні розлади (інсомнія пізнього сну): раннє ранкове пробудження з неможливістю повторно заснути;

4) змішана форма: комбінація кількох із перерахованих фенотипів, що зустрічається найчастіше.

За етіологією: раніше було прийнято поділ на первинну (ідіопатичну) та вторинну інсомнію. Однак сьогодні превалює концепція коморбідної інсомнії. Цей підхід визнає складний і часто двонаправлений зв'язок між безсонням та іншими станами (психіатричними, соматичними), коли інсомнія є не просто наслідком, а й фактором, що обтяжує перебіг основного захворювання і вимагає окремої терапевтичної уваги [10].

Патофізіологічні механізми

Фундаментальною для розуміння інсомнії є модель гіперзбудження (hyperarousal model). Згідно з цією концепцією, інсомнія є не стільки дефіцитом сну, скільки надлишком неспання. Це стан цілодобової гіперактивації на когнітивному, емоційному та фізіологічному рівнях [11].

Когнітивно-емоційне збудження: проявляється у вигляді румінацій (нав'язливих роздумів), тривоги, катастрофізації думок щодо наслідків безсоння, що створює хибне коло «страху не заснути», яке саме по собі перешкоджає сну.

Фізіологічне збудження: сучасна нейробіологічна парадигма вказує на дисбаланс між системами, що активують мозок (arousal systems),

та системами, що гальмують його активність (sleep-promoting systems).

Надлишкова активність систем неспанья: ключову роль у підтримці стану бадьорості відіграє висхідна активуюча ретикулярна формація та її нейротрансмітерні системи: норадренергічна, серотонінергічна, гістамінергічна та, що особливо важливо для сучасної фармакології, орексин/гіпокретинова система. Остання діє як головний диригент, що підтримує стабільність стану неспанья [12]. При інсомнії ці системи залишаються активними навіть у нічний час.

Недостатність систем сну: головною гальмівною системою мозку є ГАМК-ергічна система (основна мішень для «класичних» снодійних). Також важливу роль відіграє вентролатеральне преоптичне ядро (VLPO), яке називають «перемикачем сну». При інсомнії активність цих гальмівних центрів пригнічується надлишковим збудженням.

Ці процеси інтегрує «3П» модель Шпільмана (Spielman's 3P Model), яка пояснює перехід гострої інсомнії у хронічну [13]:

1) схильність (predisposing factors): вроджені біологічні (наприклад, генетична схильність до гіперзбудження) та психологічні (наприклад, тривожність, перфекціонізм) риси;

2) провокація (precipitating factors): гострий стресор, що запускає епізод безсоння;

3) підтримка (perpetuating factors): дезадаптивна поведінка та когнітивні установки, що закріплюють проблему (наприклад, тривале перебування в ліжку без сну, денний сон, тривога щодо сну). Саме ці фактори перетворюють тимчасову проблему на хронічний розлад.

Отже, стає очевидним, що фармакотерапія інсомнії пройшла шлях від

спроб «вимкнути» мозок за допомогою неспецифічних депресантів до ювелірних спроб відновити баланс у складній нейромережі, що регулює цикл «сон–неспанья».

Пошук людиною засобів для боротьби з безсонням є таким же давнім, як і сама цивілізація. Історичні джерела рясніють згадками про використання опіуму, екстрактів мандрагора та беладони, а також алкоголю як примітивних, але доступних «снодійних». Ці речовини, хоч і викликали седацію, мали непередбачуваний ефект, високу токсичність і неминуче призводили до залежності.

З розвитком хімії та фармакології в XIX столітті почалася ера синтетичних гіпнотиків. Однак перші покоління цих препаратів (броміди, хлоралгідрат, барбітурати) були лише трохи досконалішими за своїх природних попередників. Вони діяли шляхом грубого, неспецифічного пригнічення центральної нервової системи (ЦНС), що супроводжувалося вузьким терапевтичним вікном, високим ризиком летального передозування та значним потенціалом зловживання. «Сон», що викликаний цими препаратами, кардинально відрізнявся від фізіологічного, порушуючи його природну архітектуру.

Саме ця тріада проблем – низька безпека, високий ризик залежності та нефізіологічний вплив на сон – стала головною рушійною силою для подальшої еволюції снодійних засобів. Постановка проблеми для фармакологів XX та XXI століть полягала у створенні «ідеального» гіпнотика: препарату, який би швидко індукував сон, підтримував його протягом ночі, не порушував його природні фази, не викликав денної сонливості чи когнітивних порушень і, найголовніше, був би безпечним і не спричиняв залежності. Цей амбітний

посил і визначив вектор розвитку цілого класу психотропних препаратів, який ми розглянемо далі.

Мета дослідження – провести комплексний аналіз еволюції снодійних засобів (гіпнотиків), систематизувати їх за поколіннями, механізмами дії, клінічними перевагами та недоліками, а також визначити ключові тенденції та перспективи розвитку цієї фармакологічної групи.

Матеріали та методи. Проведено аналіз і систематизацію наукової літератури, клінічних настанов і ключових досліджень, що висвітлюють історію, фармакологію та клінічне застосування снодійних препаратів, які доступні в мережі Internet. Для пошуку інформації було використано можливості програм Gemini та Chat GPT.

Результати та їх обговорення.

Перше покоління: неспецифічні депресанти ЦНС (XIX – початок XX ст.)

XIX століття стало колискою сучасної органічної хімії, і цей науковий вибух неминуче вплинув на медицину. Фармакологія, що тільки зароджувалася як наука, прагнула замінити непередбачувані та варіабельні за складом рослинні екстракти на чисті, синтетичні речовини з відтворюваним ефектом. Мета тогочасної «сомнології» була прагматичною та простою: не відновити фізіологічний сон, а радше примусово «вимкнути» свідомість. Саме в цьому контексті з'явилися перші синтетичні гіпнотики, що діяли за принципом тотального, неспецифічного пригнічення ЦНС.

Хлоралгідрат: перший синтетичний снодійний засіб. Першим справжнім проривом, що ознаменував народження синтетичної психофармакології, стала поява хлоралгідрату. Уперше синтезований видатним німецьким хіміком Юстусом фон Лібіхом ще в 1832 році, він залишався лабо-

раторною сполукою понад три десятиліття. Його медичний потенціал розкрив берлінський фармаколог Оскар Лібрайх у 1869 році [14], який висунув гіпотезу (яка пізніше виявилася хибною), що в лужному середовищі крові хлоралгідрат розпадатиметься до хлороформу, забезпечуючи таким чином седативний і снодійний ефект.

Хоча механізм був іншим (активним метаболітом є трихлоретанол), ефект був незаперечним. Хлоралгідрат став сенсацією. Він був першим синтетичним снодійним, дія якого була швидкою та відносно передбачуваною. Його популярність була настільки великою, що він швидко проник не лише в лікарні, але й у масову культуру, отримавши сумну славу як компонент «нокаутуючих крапель» («Mickey Finn»).

Проте тріумф був недовгим. Дуже скоро стали очевидними його темні сторони: сильне подразнення слизової оболонки шлунка, неприємний смак, а головне – вкрай вузьке терапевтичне вікно. Різниця між снодійною й летальною дозою була небезпечно малою. До того ж у разі тривалого вживання швидко розвивалася толерантність, психологічна та фізична залежність, що за своїм типом нагадувала алкоголізм [15].

Паральдегід та сульфони: пошук альтернатив. Невдовзі з'явилася альтернатива – паральдегід, циклічний тример ацетальдегіду, впроваджений у клініку італійським лікарем Вінченцо Червелло в 1882 році. Він вважався безпечнішим за хлоралгідрат, особливо щодо впливу на серцево-судинну систему, і швидко знайшов свою нішу в лікуванні алкогольного делірію. Однак він мав один колосальний недолік, який унеможливив його широке застосування: надзвичайно стійкий і неприємний

запах, що виділявся через легені пацієнта годинами, а то й днями після прийому, роблячи його соціально неприйнятним [16].

Паралельно велися пошуки серед інших класів хімічних сполук. Наприкінці XIX століття популярність набули сульфони (сульфонал, тріонал), але їхня токсичність виявилася ще вищою. Вони мали властивість кумулювати в організмі, що призводило до важких отруєнь, які супроводжувалися гематопорфіринурією – грізним симптомом, при якому сеча набувала вишнево-червоного кольору [17].

Броміди: помилкова теорія та епідемія бромізму. Історія бромідів є яскравим прикладом того, як хибні теоретичні уявлення можуть призвести до масштабної медичної проблеми. У 1857 році британський лікар Сер Чарльз Локок повідомив про успішне застосування броміду калію для лікування «истеричної епілепсії» у жінок. Його теорія базувалася на уявленні, що епілепсія є наслідком надмірної сексуальної активності (мастурбації), а броміди, як він вважав, пригнічують лібідо [18].

Незважаючи на абсурдність початкової теорії, седативний ефект бромідів був очевидним, і їх почали масово призначати при безсонні, тривозі та нервозності. Проблема полягала у вкрай довгому періоді напіввиведення бромід-іона (близько 12 днів). Пацієнти, приймаючи їх щодня, непомітно для себе накопичували токсичні концентрації, що призводило до хронічного отруєння – **бромізму**. Його симптомами були акнеподібні висипи на шкірі («бромідні вугрі»), апатія, загальмованість, розлади мовлення, галюцинації та психози [19]. На початку XX століття до 5–10 % пацієнтів психіатричних клінік страждали саме від ятрогенного бромізму.

Ера перших синтетичних снодійних продемонструвала як силу хімічного синтезу, так і небезпеку нерозуміння фундаментальних принципів фармакокінетики та фармакодинаміки. Усі ці препарати – хлоралгідрат, паральдегід, броміди, сульфони – об'єднувала спільна риса: неспецифічне, тотальне пригнічення ЦНС. Вони були «фармакологічними кувалдами». Їхня еволюційна роль полягала в тому, що вони наочно продемонстрували клініцистам і вченим ключові проблеми, які необхідно було вирішити: низьку безпеку, високу токсичність і ризик залежності. Медична спільнота була готова до наступного кроку. І цей крок не змусив на себе чекати, відкривши двері в еру барбітуратів.

Ера барбітуратів (початок 1900-х – 1960-ті рр.): «Ідеальний снодійний» та його ціна

Якщо перше покоління снодійних було несміливою пробою, то ера барбітуратів стала гучною та драматичною з тріумфом і трагедією. На зламі XIX та XX століть медичний світ, що був розчарований токсичністю бромідів і хлоралгідрату, прагнув отримати надійний, ефективний та, як тоді здавалося, безпечний засіб для приборкання безсоння та тривоги. І він його отримав. Барбітурати на пів століття стали «золотим стандартом» седативно-снодійної терапії, пройшовши шлях від символу наукового прогресу до уособлення смертельної небезпеки.

Історія барбітуратів почалася в Німеччині в лабораторії майбутнього Нобелівського лауреата Адольфа фон Байера. У 1864 році він синтезував нову сполуку шляхом конденсації сечовини та маленової кислоти, назвавши її барбітуровою кислотою. Походження назви оповите легендами.

Згідно з однією з найпоширеніших версій, фон Байер відзначав своє відкриття в таверні в день Святої Варвари (St. Barbara's Day), покровительки артилеристів, і поєднав її ім'я з сечовиною (Urea) [20]. Сама по собі барбітурова кислота снодійної дії не мала.

Справжній клінічний потенціал її похідних розкрили майже сорок років потому. У 1903 році Еміль Фішер (який згодом отримав Нобелівську премію з хімії) та Йозеф фон Мерінг, працюючи в компанії Bayer, синтезували та впровадили в практику перший активний барбітурат – діетилбарбітурову кислоту. Препарат отримав торгову назву «Веронал». За легендою, фон Мерінг вигадав цю назву під час подорожі потягом, вважаючи італійське місто Верону найспокійнішим місцем у світі [21].

Веронал мав шалений успіх. Він діяв надійніше та «чистіше» за своїх попередників. Невдовзі, у 1912 році з'явився його знаменитий «брат» – фенобарбітал (з торговою назвою «Люмінал»), який виявився не лише потужним седативним, але й першим ефективним протиепілептичним засобом. У наступні десятиліття було синтезовано понад 2500 похідних барбітурової кислоти, з яких близько 50 увійшли до клінічної практики. Вони класифікувалися за тривалістю дії (ультракороткі, короткі, середні, тривалі), що дозволяло, як здавалося, підібрати препарат для будь-якої клінічної задачі – від анестезії до лікування тривалого безсоння.

Відчуття фармакологічної всемогутності, яке дарували барбітурати, базувалося на їхньому потужному механізмі дії. Сьогодні ми знаємо, що вони, як і багато інших седативних засобів, діють на ГАМК_A-рецепторний комплекс – головний гальмівний рецептор ЦНС. Але диявол, як завжди, крився в дета-

лях. Барбітурати не просто посилюють дію ГАМК, а роблять це у специфічний і небезпечний спосіб: вони збільшують тривалість відкриття хлорного каналу [22].

Однак найфатальніша їхня властивість полягає в тому, що у високих дозах вони здатні до прямої ГАМК-міметичної дії – тобто вони можуть відкривати хлорний канал самостійно, навіть за відсутності ГАМК. Це створює неконтрольований потік гальмування в ЦНС, що неминуче призводить до пригнічення дихального центру в довгастому мозку та смерті. Саме цей механізм лежить в основі їхньої крайньої небезпечності при передозуванні. Синергізм з алкоголем, який також діє на ГАМК-рецептори, робив таку комбінацію смертельною. Трагічні випадки передозування, часто навмисного, стали епідемією. Смерть Мерилін Монро у 1962 році від гострого отруєння барбітуратами стала гучним і сумним символом цієї епохи [23].

Окрім ризику передозування, барбітурати відкрили справжню скриньку Пандори інших проблем:

1) високий потенціал залежності: у разі тривалого застосування швидко розвивалася толерантність, що змушувало пацієнтів збільшувати дозу. Фізична залежність від барбітуратів є однією з найважчих. Синдром відміни може бути летальним і супроводжується тривогою, тремором, безсонням, а у важких випадках – судомами та делірієм, подібним до алкогольного [24];

2) грубе порушення архітектури сну: барбітурати значно пригнічують REM-фазу сну (фазу швидких рухів очей), яка є критично важливою для когнітивних функцій та емоційної регуляції. При спробі припинити прийом виникав «REM-рикошет»

(REM rebound) – компенсаторне збільшення тривалості та інтенсивності REM-сну, що супроводжувалося яскравими, часто жахливими сновидіннями. Цей феномен сам по собі змушував пацієнта повертатися до прийому препарату;

3) індукція ферментів печінки: барбітурати є потужними індукторами цитохромів P450, що прискорює метаболізм багатьох інших ліків (і самих себе), створюючи хаос у фармакотерапії супутніх захворювань.

До середини ХХ століття стало очевидно, що «ідеальний снодійний» виявився двосічним мечем. Ейфорія від перших успіхів змінилася усвідомленням масштабної кризи в галузі громадського здоров'я, що була спричинена мільйонами залежних пацієнтів і тисячами смертей від передозувань. Барбітурати, попри свою ефективність, були занадто небезпечним інструментом. Вони наочно продемонстрували медицині критичну важливість терапевтичного індексу та навчили її гіркого уроку про різницю між глибокою седацією та фізіологічним сном. Потреба в революційно новій, більш безпечній альтернативі стала абсолютно нагальною. І ця альтернатива вже з'являлася на горизонті, обіцяючи розпочати нову, бензодіазепінову главу в історії фармакології.

Бензодіазепінова революція (1960-ті – 1990-ті рр.): у пошуках безпеки

Криза, яка була спричинена барбітуратами, створила в медицині та суспільстві величезний запит на нові, а головне – безпечні снодійні засоби. Лікарі потребували інструмент, який не перетворював би кожен виписаний рецепт на потенційний смертний вирок. Пацієнти прагнули полегшення без ризику фатального передозування. Саме на цій хвилі очікувань на сцену вийшли бензодіазепіни,

клас сполук, поява яких була настільки ж випадковою, наскільки й долею, і яка на десятиліття визначила вектор розвитку психотропної фармакології.

Історія бензодіазепінів нерозривно пов'язана з ім'ям Лео Штернбаха, талановитого хіміка, який працював у дослідницьких лабораторіях компанії Hoffmann-La Roche у Нью-Джерсі. У середині 1950-х років Штернбах працював над синтезом сполук класу гептоксдіазинів, сподіваючись отримати нові транквілізатори, але проєкт не дав очікуваних результатів і був згорнутий.

Через кілька років, у 1957 році, під час генерального прибирання в лабораторії, асистент Штернбаха натрапив на декілька флаконів із речовинами, синтезованими в рамках того закритого проєкту. Замість того, щоб їх утилізувати, Штернбах вирішив «про всяк випадок» відправити останній зразок під кодовою назвою Ro 5-0690 на стандартне фармакологічне тестування [25]. Результати були приголомшливими. Сполука, що отримала назву хлордіазепоксид, продемонструвала в тварин потужний седативний, протисудомний і міорелаксуючий ефект, який подібний до барбітуратів, але була в рази менш токсичною.

У 1960 році хлордіазепоксид вийшов на ринок під торговою назвою «Лібріум» і миттєво став успішним. Але справжньою суперзіркою став його нащадок, синтезований Штернбахом невдовзі. У 1963 році з'явився діазепам, випущений під легендарною назвою «Валіум». Ефективність, «м'якість» дії та, головне, високий профіль безпеки зробили його найпродаванішим препаратом у США у 1969–1982 роках. Валіум став культурним феноменом, «маленьким помічником матері» («Mother's Little

Helper», як співали The Rolling Stones), символом епохи, що обіцяла швидке звільнення від тривог і стресів сучасного життя [26].

Революційна безпека бензодіазепінів крилася в тонкоцях їхнього механізму дії. Як і барбітурати, вони взаємодіяли з ГАМК_A-рецептором. Однак, на відміну від своїх попередників, вони діяли набагато краще. Бензодіазепіни є позитивними алостеричними модуляторами: вони не відкривають хлорний канал напряму, а лише зв'язуються з окремою (бензодіазепіновою) ділянкою на рецепторі, змінюючи його конформацію таким чином, що він стає більш чутливим до ендогенної ГАМК. У їхній присутності збільшується частота відкриття каналу у відповідь на ГАМК, але не тривалість [27].

Це створювало так званий «стельовий ефект» (ceiling effect). Рівень гальмування ЦНС не міг перевищити певну межу, оскільки він залежав від кількості наявного в синапсі нейромедіатора ГАМК. Навіть у дуже високих дозах бензодіазепіни самі по собі не могли спричинити тотальне пригнічення ЦНС і зупинку дихання. Їхній терапевтичний індекс був у десятки разів вищим, ніж у барбітуратів.

Остаточним тріумфом, що закріпив домінування цього класу, стало відкриття в 1981 році специфічного антагоніста – флумазенілу. Це була перша в історії психофармакології ситуація, коли для цілого класу психотропних препаратів з'явився специфічний антидот, який здатний швидко й ефективно усувати їхні ефекти при передозуванні [28].

Вирішивши проблему гострої токсичності, медицина зіткнулася з новою, більш підступною небезпекою. Упевненість у безпеці бензодіазепінів призвела до їхнього масового та часто невинуватено тривалого при-

значення. Мільйони пацієнтів у всьому світі роками приймали препарати для сну (наприклад, Темазепам, Флуразепам, Тріазолам) або для зняття денної тривоги. І тут проявилася їхня темна сторона, а саме:

1) фізична залежність та синдром відміни: хоча ейфоричний ефект бензодіазепінів був меншим, ніж у барбітуратів, фізична залежність розвивалася неухильно. Спроба припинити прийом після тривалого використання призводила до важкого синдрому відміни, симптоми якого часто були схожі на початковий розлад, але значно інтенсивніші: «рикошетна» інсомнія та тривога, м'язові посмикування, пітливість, дратівливість, а у важких випадках – perceptual disturbances і судоми. Цей болісний стан змушував пацієнтів повертатися до прийому ліків, замикаючи коло залежності [29];

2) когнітивні порушення: тривале застосування асоціювалося зі зниженням швидкості реакції, погіршенням пам'яті (особливо антероградною амнезією) та загальним когнітивним сповільненням. Особливу небезпеку це становило для літніх пацієнтів, у яких зростав ризик падінь, переломів і дорожньо-транспортних пригод;

3) полеміка навколо тріазоламу (Халціону): наприкінці 1980-х років вибухнув скандал навколо потужного короткодійного снодійного тріазоламу. Його почали пов'язувати з незвичайними побічними ефектами, такими як денна тривога, амнезія, сплутаність свідомості та навіть агресивна поведінка. Це призвело до значних обмежень його використання та навіть заборони в деяких країнах, що стало холодним душем для медичної спільноти [30].

Бензодіазепіни беззаперечно стали гігантським кроком вперед. Вони врятували незліченну кількість життів,

запобігши смертям від передозування, що були неминучими в еру барбітуратів. Проте їхня історія навчила медицину новому уроку: безпека від передозування не дорівнює повній безпеці. Проблема хронічного вживання та фізичної залежності стала новим викликом. Стало зрозуміло, що навіть такий «делікатний» інструмент, як алостеричний модулятор ГАМК-рецептора не є ідеалом. Пошук продовжився. Наступною метою стало створення препаратів, які зберігали б безпеку бензодіазепінів, але мали б ще більш селективну дію та менший потенціал залежності. Так почалася ера «Z-препаратів».

«Z-препарати»: у гонитві за селективністю (з 1990-х рр.)

Бензодіазепінова революція вирішила найнагальнішу проблему барбітуратів – смертельну токсичність, – але натомість створила власну: проблему масової довготривалої залежності та когнітивних порушень. До кінця 1980-х років стало зрозуміло, що широкий спектр дії бензодіазепінів (анксіолітичний, міорелаксуючий, протисудомний і снодійний) є не лише перевагою, але й недоліком. Для лікування первинної інсомнії анксіолітичні та міорелаксуючі властивості були часто зайвими та лише сприяли розвитку побічних ефектів. Науковий пошук спрямувався на створення препарату, що діяв би більш вибірково, індукував би сон, мінімально втручаючись в інші функції ЦНС.

Ключ до такої селективності було знайдено завдяки фундаментальним дослідженням структури ГАМК_A-рецептора. Учені виявили, що цей рецепторний комплекс не є монолітною структурою, а складається з різних субодиниць (α , β , γ). Більше того, було встановлено, що різні комбінації цих субодиниць відповідають за різні фармакологічні ефекти.

Було показано, що α_1 (альфа-1) субодиниця ГАМК_A-рецептора переважно відповідає за седативний і снодійний ефекти. Натомість α_2 - та α_3 -субодиниці більшою мірою пов'язані з анксіолітичною (протитривожною) та міорелаксуючою дією [31]. Це відкриття сформулювало нову фармакологічну догму: створення молекули, яка б мала високу спорідненість саме до α_1 -субодиниці, дозволило б отримати «чистий» снодійний ефект, позбавлений небажаних ефектів класичних бензодіазепінів.

На основі цієї концепції було розроблено нове покоління снодійних, які не були бензодіазепінами за хімічною структурою, але діяли на ту саму бензодіазепінову ділянку ГАМК-рецептора. Їх називали небензодіазепіновими гіпнотиками, або, більш неформально, «Z-препаратами», оскільки назви багатьох із них починалися на цю літеру.

Золпідем (Ambien, Stilnox). Перший і найвідоміший представник цього класу з'явився на ринку на початку 1990-х років. Він належить до імідазопіридинів. Золпідем продемонстрував високу селективність до α_1 -субодиниці, швидкий початок дії (15–30 хв) та відносно короткий період напіввиведення (близько 2,5 год), що робило його ідеальним кандидатом для лікування інсомнії засинання [32].

Залеплон (Sonata). Виведений на ринок пізніше, цей препарат класу піразолопіримідинів вирізнявся **ультра-коротким періодом напіввиведення** (близько 1 год). Це дозволяло позиціонувати його як унікальний засіб: його можна було приймати не лише перед сном, але й посеред ночі (за умови, що до запланованого пробудження залишалося не менше 4 год), щоб впоратися з інтрасомнічними пробудженнями без ризику вираженої ранкової сонливості [33].

Есзоніклон, Зоніклон (Lunesta). Найновіший з «великої трійки», є активним S-енантіомером циклопіролону зопіклону (популярного в Європі). Він мав довший період напіввиведення (близько 6 год), що робило його ефективним не лише для індукції, але й для підтримки сну протягом усієї ночі.

Ці препарати отримали шалену популярність, підкріплену потужним маркетингом, який наголошував на їхній інноваційності, безпеці та меншому порівняно з бензодіазепінами ризику залежності.

Початковий оптимізм з часом змінився більш тверезою оцінкою. Виявилося, що «гонитва за селективністю» не вирішила всіх проблем. Оскільки Z-препарати все одно діяли на ГАМК-ергічну систему, вони успадкували частину «недоліків» своїх попередників. Ризик розвитку толерантності та фізичної залежності при тривалому прийомі, хоч і вважався меншим, усе одно залишався клінічно значущим [34].

Але Z-препарати, особливо Золпідем, принесли з собою й нову, вельми специфічну загрозу – комплексні, пов'язані зі сном розлади поведінки (парасомнії). Почали накопичуватися повідомлення про випадки, коли пацієнти у стані неповного сну, не усвідомлюючи своїх дій, керували автомобілем, готували та споживали їжу, здійснювали покупки онлайн або вели телефонні розмови, не маючи про це жодних спогадів наступного ранку (повна антероградна амнезія). Ці епізоди «сомнамбулізму» становили серйозну загрозу як для самих пацієнтів, так і для оточуючих [35].

Ця проблема виявилася настільки серйозною, що у 2013 році Управління з нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) висунуло вимогу вдвічі знизити реко-

мендовану початкову дозу Золпідему для жінок (через повільніший метаболізм препарату) і пізніше додало суворе попередження («black box warning») на етикетки всіх Z-препаратів щодо ризику серйозних травм, пов'язаних з парасомніями [36].

Висновки по ері Z-препаратів можна зробити такі: Z-препарати стали важливим еволюційним кроком, що довів принципову можливість створення більш селективних ліків. Пацієнтам були запропоновані ефективні рішення з меншим впливом на денну активність та, можливо, меншим потенціалом залежності, ніж у «класичних» бензодіазепінів. Проте їхня історія стала повчальним уроком: навіть високоселективна дія на ГАМК-ергічну систему не є панацеєю й несе в собі іманентні ризики, іноді в новій, несподіваній формі. Стало очевидно, що для справжнього прориву необхідно вийти за межі «ГАМК-центричної» парадигми та шукати принципово нові мішені в нейробіології сну. Цей пошук розпочав сучасну еру сновідійних засобів.

Сучасний етап (з 2000-х рр.): парадигмальний зсув від седації до сну

Обмеження та побічні ефекти, які властиві навіть селективним Z-препаратам, остаточно підтвердили тезу, що будь-яке втручання в ГАМК-ергічну систему є своєрідним «втручанням грубою силою». Це стимулювало науковий пошук докорінно нових шляхів. Фармакологія здійснила концептуальний стрибок: від спроб примусово «загальмувати» мозок до спроб делікатно «переконати» його заснути, впливаючи на природні регуляторні системи. Цей парадигмальний зсув породив два інноваційні класи препаратів, що діють на абсолютно нові мішені.

Агоністи мелатонінових рецепторів: хронобіотичний підхід

Перший новий підхід полягав у тому, щоб не боротися з системами неспання, а натомість посилити природний сигнал до сну, що надходить від «внутрішнього годинника» організму. Цей годинник, який розташований у супрахіазматичному ядрі (СХЯ) гіпоталамуса, регулює циркадні ритми, зокрема цикл «сон–неспання», за допомогою гормону мелатоніну.

Механізм дії: природний мелатонін, що синтезується в темряві, діє на специфічні мелатонінові рецептори (MT₁ та MT₂) у СХЯ. Активація MT₁-рецепторів сприяє засинанню, тоді як активація MT₂-рецепторів допомагає «відлаштувати» фазу самого циркадного ритму [37]. На основі цього було створено Рамелтеон (Rozerem), перший представник нового класу – селективних агоністів мелатонінових рецепторів. На відміну від харчової добавки Мелатоніну, Рамелтеон має значно вищу спорідненість до рецепторів і довший період напіввиведення.

Револьюційною перевагою та головним досягненням цього класу стала повна відсутність потенціалу залежності та зловживання. Оскільки Рамелтеон не викликає ейфорії чи психотропних ефектів, а лише імітує дію ендогенного гормону, то він не є контрольованою речовиною. Це був перший снодійний препарат за понад 100 років, вільний від ризиків, що переслідували всі попередні покоління.

Рамелтеон є так званим «хронобіотиком». Його ефективність найвища при інсомнії, яка пов'язана з труднощами засинання (sleep-onset insomnia), особливо якщо вона зумовлена порушенням циркадних ритмів (наприклад, при розладі сну внаслідок позмінної роботи). Проте його снодійний ефект є радше м'яким і не таким потужним, як у ГАМК-ергіч-

них препаратів, що обмежує його застосування в пацієнтів з важкою інсомнією підтримки сну [38].

Антагоністи орексинових рецепторів (DORAs): «Вимкнення» неспання

Другий, і можливо, найреволюційніший підхід сучасності, запропонував перевернути саму логіку снодійної терапії. Протягом століття фармакологи намагалися посилити «гальма» мозку (ГАМК). Нова ідея полягала в тому, щоб натомість м'яко «відпустити педаль газу».

Наприкінці 1990-х років було відкрито орексин (також відомий як гіпокретин) – нейропептид, що виробляється невеликою групою нейронів у латеральному гіпоталамусі. Подальші дослідження показали, що ця система є головним диригентом стану бадьорості. Орексинові нейрони активують усі основні системи неспання (норадренергічну, дофамінергічну, гістамінергічну) і стабілізують їх, не даючи мозку спонтанно «провалюватися» в сон [39]. Ключовим доказом стало відкриття, що нарколепсія – розлад, який характеризується неперервною денною сонливістю та нестабільністю стану неспання, – викликана автоімунним руйнуванням саме орексинових нейронів [40].

Механізм дії: якщо надлишок орексину підтримує неспання, то його блокада має сприяти сну. На цьому принципі й були створені DORAs (Dual Orexin Receptor Antagonists) – подвійні антагоністи орексинових рецепторів. Першими представниками цього класу стали Суворексант (Belsomra) та Лемборексант (Dayvigo). Вони блокують обидва типи орексинових рецепторів (OX₁R та OX₂R), перешкоджаючи орексину підтримувати мозок у стані збудження. Це не стільки «примушує» мозок спати, скільки «дозволяє» йому заснути, даючи змогу при-

родним снодійним системам, таким як VLPO, взяти гору.

Цей механізм обіцяє більш фізіологічний сон, оскільки він не пригнічує ЦНС глобально. Дослідження показують, що DORAs у меншому ступені, ніж ГАМК-ергічні препарати, порушують координацію та рівновагу, а також мають менший ризик розвитку залежності. Вони є ефективними як для індукції, так і для підтримки сну [41]. Основним побічним ефектом, що логічно впливає з механізму дії, є ризик залишкової сонливості наступного дня.

Сучасна ера є кульмінацією десятиліть фундаментальних досліджень нейробіології сну. Вона ознаменувалася тріумфом трансляційної медицини, що перетворила знання про внутрішній годинник і перемикачі неспання на цілеспрямовані терапевтичні стратегії. Відхід від ГАМК-ергічної парадигми дозволив створити препарати з принципово кращим профілем безпеки щодо залежності та зловживання. Хоча «ідеальний» гіпнотик усе ще не знайдено, поява хронобіотиків та антагоністів орексину беззаперечно є найбільшим еволюційним стрибком за часів відкриття бензодіазепінів.

Препарати інших фармакологічних груп з седативною метою: «позичена» дія та off-label реалії

Еволюція спеціалізованих снодійних засобів відбувалася паралельно з прагматичною клінічною практикою використання препаратів інших класів, що мали седативний ефект. Такий підхід, відомий як «off-label» (поза зареєстрованими показаннями), часто продиктований бажанням уникнути ризику залежності від класичних гіпнотиків, наявністю коморбідної патології або, у деяких випадках, безрецептурною доступністю. Проте ця «позичена» дія несе в собі власний набір ризиків, що вимагає

ретельної оцінки співвідношення користі та шкоди.

Блокатори H_1 -гістамінових рецепторів: безрецептурна спокуса

Це мабуть найпоширеніша група засобів для самолікування безсоння. Перше покоління антигістамінних препаратів, які створені для боротьби з алергією, легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і блокує центральні H_1 -рецептори. Оскільки гістамін є одним із ключових нейромедiatorів системи неспання, то його блокада викликає виражену сонливість.

Представники: Доксиламін (відомий під торговою назвою «Донорміл»), Дифенгідрамін.

Переваги та ніша: головна перевага – доступність. Пацієнти можуть придбати їх без рецепта для короткотривалого полегшення симптомів. Вони не мають потенціалу залежності, характерного для ГАМК-ергічних засобів, але характеризуються наступними недоліками та ризиками:

1) антихолінергічні ефекти: це головна проблема. Вони викликають сухість у роті, затуманення зору, затримку сечі та закрепи. Особливо небезпечні ці ефекти для літніх пацієнтів, у яких вони можуть провокувати сплутаність свідомості та делірії [42];

2) залишкова денна седація: мають тривалий період напіввиведення, що часто призводить до ефекту «похмілля» – млявості, загальмованості та погіршення когнітивних функцій наступного дня;

3) швидкий розвиток толерантності: снодійний ефект значно слабшає вже після кількох ночей послідовного прийому;

4) порушення архітектури сну: можуть пригнічувати REM-фазу сну.

Седативні антидепресанти: лікування спрямоване на дві мішені

Використання антидепресантів із седативними властивостями є виправданою та поширеною стратегією, особливо коли інсомнія є симптомом депресивного або тривожного розладу. У низьких дозах, що часто є субтерапевтичними для лікування самої депресії, їхній седативний ефект виходить на перший план.

Представники: Тразодон, Міртазапін, Амітриптилін (та інші трициклічні антидепресанти).

Механізм седації: переважно потужний антагонізм до H_1 -рецепторів. У Тразодону також важливу роль відіграє блокада 5-HT_{2a} -рецепторів.

Переваги та ніша: ідеальна ситуація для їхнього призначення – пацієнт із коморбідною депресією та інсомнією. Такий підхід дозволяє одним препаратом впливати на обидві мішені. Вони не викликають залежність, яка властива бензодіазепінам.

Недоліки та ризики: кожен препарат має свій специфічний профіль побічних ефектів, а саме:

- Тразодон: ризик ортостатичної гіпотензії (запаморочення при вставанні) та, хоч і рідко, небезпечного ускладнення – пріапізму [43];

- Міртазапін: часто викликає значне підвищення апетиту та збільшення маси тіла;

- Амітриптилін: має виражені антихолінергічні ефекти та є кардіотоксичним у разі передозування.

Атипові антипсихотики: «Важка артилерія» для сну

Призначення низьких доз атипових антипсихотиків для лікування інсомнії є однією з найсуперечливіших практик у сучасній психіатрії. Потужна седативна дія, яка зумовлена блокадою гістамінових, серотонінових та адренергічних рецепторів, робить їх ефективними для індукції сну, але ціна такого ефекту може бути надзвичайно високою.

Представники: Кветіапін, Оланзапін.

Переваги та ніша: їхнє використання може бути виправданим лише у складних, резистентних до терапії випадках, особливо в пацієнтів з коморбідними розладами настрою (наприклад, біполярним розладом) або розладами особистості, якщо інші засоби виявились неефективними.

Недоліки та ризики: співвідношення користі та ризику для лікування первинної інсомнії є вкрай несприятливим. Зокрема:

- 1) метаболічний синдром: навіть у низьких дозах ці препарати асоційовані з високим ризиком збільшення ваги, розвитку дисліпідемії, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу [44].

- 2) інші ризики: можуть викликати денну сонливість, запаморочення, а за тривалого застосування існує, хоч і невеликий, ризик розвитку пізньої дискінезії – незворотного рухового розладу.

Габапентиноїди: вплив на архітектуру сну та ризики зловживання

Габапентиноїди – клас препаратів, що включає Габапентин і Прегабалін, були розроблені як протиепілептичні засоби, а згодом знайшли широке застосування в лікуванні нейропатичного болю. Однак їхні виражені седативні й анксиолітичні властивості призвели до масового off-label призначення при тривожних розладах та, зокрема, при інсомнії.

Механізм дії: всупереч своїй назві, габапентиноїди не діють безпосередньо на ГАМК-рецептори. Їхній механізм є унікальним: вони зв'язуються зі специфічною $\alpha_2\delta$ (альфа-2-дельта) субодиницею потенціал-залежних кальцієвих каналів у ЦНС. Це призводить до зменшення вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів, таких як глутамат

і норадреналін, що й обумовлює їхній заспокійливий ефект [45].

Переваги та ніша:

1) покращання архітектури сну: на відміну від більшості снодійних, що пригнічують глибокі стадії сну, габапентиноїди мають унікальну властивість збільшувати тривалість повільнохвильового сну (SWS). Це може суб'єктивно сприйматися пацієнтами як більш «відновлюючий» та якісний сон [46];

2) лікування коморбідних станів: вони є препаратами вибору для пацієнтів, у яких інсомнія поєднується з хронічним нейропатичним болем, фіброміалгією або синдромом неспокійних ніг (СНН).

Недоліки та ризики:

– побічні ефекти: найчастішими є запаморочення, сонливість протягом дня, атаксія (порушення координації) та периферичні набряки, що може обмежувати їхнє застосування;

– потенціал зловживання та залежності – це зростаюча проблема, яка викликає дедалі більше занепокоєння. Прегабалін, зокрема, може викликати ейфорію та відчуття розслаблення, що робить його об'єктом зловживання, часто в комбінації з опіоїдами для посилення їхнього ефекту. Ця комбінація є вкрай небезпечною, оскільки значно підвищує ризик пригнічення дихання [47]. У зв'язку з цим у багатьох країнах, включно з Україною, Прегабалін було віднесено до препаратів, що підлягають предметно-кількісному обліку;

– синдром відміни: різке припинення прийому може викликати тривогу, безсоння, нудоту та пітливість.

Практика використання препаратів інших груп для лікування інсомнії є палицею з двома кінцями. З одного боку, вона надає лікарю додаткові інструменти, особливо в складних клінічних ситуаціях із коморбідною патологією, як-от, поєднання болю та без-

соння (габапентиноїди) або депресії та безсоння (седативні антидепресанти). З іншого – вона несе в собі значні ризики, які пов'язані з побічними ефектами та, як у випадку з габапентиноїдами, несподіваним потенціалом зловживання. Такий підхід підкреслює фундаментальну важливість точної діагностики та нагадує, що седація – це не завжди те саме, що здоровий сон, а кожен «позичений» ефект має свою ціну.

Порівняльний аналіз та дискусія: від «фармакологічної кувалди» до «нейрохімічного скальпеля»

Простеживши хронологічний шлях розвитку снодійних засобів від примітивних депресантів XIX століття до високотехнологічних модуляторів сну XXI століття, можемо провести порівняльний аналіз і виділити ключові вектори цієї еволюції. Наочно це демонструє узагальнююча таблиця, що порівнює основні класи гіпнотиків.

Основні вектори еволюції

Аналіз представлених даних дозволяє виділити кілька фундаментальних тенденцій, що характеризують еволюцію снодійних засобів.

1. **Еволюція специфічності: від «кувалди» до «скальпеля».** Найочевиднішим вектором є рух у напрямі підвищення специфічності дії. Якщо перші препарати та барбітурати діяли як «фармакологічна кувалда», що викликала тотальне пригнічення ЦНС, то кожен наступний крок був спрямований на більш точковий вплив. Бензодіазепіни обмежили свою дію лише ГАМК-ергічною системою. Z-препарати звузили мішень до конкретної субодиниці ГАМК-рецептора. Нарешті, сучасні препарати повністю відмовились від ГАМК-ергічної седації, обравши натомість високоспецифічні мішені в системах регуляції циркадних ритмів і неспання. Цей шлях відображає поглиблення наших знань про нейробіологію сну.

Порівняння поколінь снодійних засобів

Клас препаратів / покоління	Механізм дії	Основні переваги (на момент появи)	Ключові недоліки та ризики	Вплив на архітектуру сну	Потенціал залежності	Ризик передозування
Перше покоління (Хлоралгідрат, броміди)	Неспецифічне пригнічення ЦНС	Перші синтетичні та відносно передбачувані снодійні	Висока токсичність, кумуляція (бромізм), вузький терапевтичний індекс	Грубе пригнічення всіх стадій	Високий	Дуже високий, летальний
Барбітурати	Посилення дії ГАМК (збільшення тривалості відкриття CI каналу); пряма ГАМК-міметична дія	Вища ефективність і передбачуваність порівняно з першим поколінням	Летальність при передозуванні, важка залежність і синдром відміни, індукція ферментів	Значне пригнічення REM-сну	Дуже високий	Дуже високий, летальний
Бензодіазепіни	Позитивна алостерична модуляція ГАМК _a -рецептора (збільшення частоти відкриття каналу)	Високий терапевтичний індекс, низький ризик летального передозування, наявність антитоту (флумазеніл)	Ризик залежності, синдром відміни, когнітивні порушення, антероградна амнезія	Пригнічення повільнохвильового сну (SWS) та REM-сну	Високий	Низький (летальність рідкісна без інших депресантів)

Клас препаратів / покоління	Механізм дії	Основні переваги (на момент появи)	Ключові недоліки та ризики	Вплив на архітектуру сну	Потенціал залежності	Ризик передозування
Z-препарати	Селективна модуляція ГАМК _a -рецепторів, що містять α_1 -субодиницю	Менший вплив на архітектуру сну, короткий період напіввиведення (менша денна седация)	Ризик залежності, амнезія, комплексні пов'язані зі сном розлади поведінки (парасомнії)	Мінімальне або помірне пригнічення SWS та REM-сну	Помірний	Дуже низький (подібний до бензодіазепінів)
Агоністи мелатонінових рецепторів	Агонізм до MT ₁ /MT ₂ рецепторів у супрахізматичному ядрі	Відсутність потенціалу залежності та зловживання, вплив на циркадні ритми	Помірна ефективність, переважно при інсомнії засинання, головний біль	Не порушує або нормалізує	Відсутній	Практично відсутній
Антагоністи орексинових рецепторів (DORAs)	Блокада OX ₁ та OX ₂ рецепторів, що пригнічує систему неспання	Новий механізм, що дозволяє уникнути ГАМК-ергічних побічних ефектів; менший вплив на координацію	Ризик залишкової денної сонливості; відносно нові, довготривалі ефекти вивчаються	Мінімальний вплив, вважається більш фізіологічним	Дуже низький	Дуже низький

2. Парадигмальний зсув у стратегії: від «проседативного» до «анти-арузного» підходу. Протягом майже 100 років головна стратегія полягала в посиленні гальмівних процесів у мозку. Барбітурати, бензодіазепіни та Z-препарати попри всі відмінності є «проседативними» засобами, що стимулюють ГАМК-ергічну систему. Поява антагоністів орексину ознаменувала справжній парадигмальний зсув. Їхня стратегія є «анти-арузальною» (від англ. *arousal* – збудження, неспання) – вони не посилюють гальмування, а послаблюють систему, що підтримує стан бадьорості. Це дозволяє мозку використовувати власні, ендogenousні механізми для переходу в стан сну, що теоретично є більш фізіологічним. Аналогічно, агоністи мелатоніну не «присипляють» мозок, а подають йому природний сигнал про те, що настав час для сну.

3. Переосмислення поняття «безпеки». Поняття безпеки також еволюціонувало. В еру барбітуратів головним критерієм безпеки була відсутність летальності за передозування. Бензодіазепіни вирішили цю проблему, і фокус змістився на ризик залежності та відміни. Z-препарати, хоч і не виправдали всіх надій, підняли планку очікувань щодо меншого впливу на архітектуру сну. Сучасні препарати (DORAs, агоністи мелатоніну) пропонують новий рівень безпеки – відсутність або значно менший ризик залежності. Більше того, сьогодні поняття безпеки включає і відсутність залишкової денної седатції, когнітивних порушень і ризику падінь, особливо в літніх пацієнтів.

4. Розуміння місця фармакотерапії. Незважаючи на вражаючий прогрес, еволюція снодійних засобів привела нас до важливого висновку: «ідеальної» таблетки для сну не існує. Кожен препарат має свою нішу, свої переваги

та недоліки. Це призвело до глобального переосмислення ролі фармакотерапії в лікуванні хронічної інсомнії. Сучасні клінічні настанови провідних світових асоціацій однозначно рекомендують когнітивно-поведінкову терапію інсомнії (КПТ-І) як терапію першої лінії [48]. Фармакотерапія розглядається як важливий інструмент для короткотривалого лікування, для допомоги на початкових етапах КПТ-І або у випадках, коли немедикаментозні методи є недоступними чи неефективними. Цей зважений підхід є, можливо, одним з найважливіших досягнень цієї довгої еволюційної історії.

Висновки

Еволюція снодійних засобів за останні півтора століття є яскравою ілюстрацією загального прогресу медичної науки: від емпіричного пошуку та грубого втручання до глибокого розуміння фізіології та цілеспрямованої молекулярної терапії. Пройдений шлях можна узагальнити в кількох ключових тезах:

1) основний вектор розвитку снодійних засобів був спрямований на послідовне підвищення їхньої специфічності та безпеки. Кожне нове покоління препаратів вирішувало найгостріші проблеми попереднього: бензодіазепіни запропонували безпеку від летального передозування, властивого барбітуратам; Z-препарати спробували досягти більш селективної дії порівняно з бензодіазепінами; а сучасні класи препаратів зробили революційний крок, запропонувавши механізми з мінімальним або відсутнім потенціалом залежності;

2) відбувся фундаментальний парадигмальний зсув у самій стратегії фармакотерапії. Медицина відійшла від єдиної «проседативної» тактики, що базувалася на посиленні ГАМК-ергічного гальмування, до значно більш

фізіологічних підходів: «хронобіотичного» (модуляція циркадних ритмів через мелатонінові рецептори) та «анти-арузального» (пригнічення системи неспання через блокаду орексинових рецепторів);

3) поняття «ідеального гіпнотика» трансформувалося. Якщо на початку XX століття ним вважався будь-який ефективний засіб, що викликає сон, то сьогодні вимоги значно вищі. Ідеальний снодійний препарат має не просто індукувати сон, а й підтримувати його фізіологічну архітектуру, не викликати залежність чи синдром відміни, не мати залишкових денних ефектів і бути безпечним за тривалого застосування. Жоден з існуючих препаратів не відповідає всім цим критеріям повною мірою, проте сучасні класи наблизились до цього ідеалу найближче;

4) накопичений клінічний досвід і розуміння складності інсомнії призвели до переосмислення ролі фармакотерапії. Сьогодні вона розглядається не як панацея, а як важливий, але допоміжний інструмент у рамках комплексного підходу, який провідну роль у лікуванні хронічної інсомнії відводить немедикаментозним методам, зокрема когнітивно-поведінковій терапії.

Перспективи подальших досліджень

Незважаючи на значні досягнення, поле для досліджень та інновацій залишається величезним. Майбутнє фармакології сну, імовірно, буде розвиватися в таких напрямках:

1) *персоналізована медицина та фармакогеноміка*: розробка генетичних тестів, що дозволять прогнозувати відповідь пацієнта на той чи інший препарат, а також ризик розвитку побічних ефектів. Наприклад, генотипування ферментів системи цитохрому P450 для підбору опти-

мальної дози Золпідему або визначення поліморфізмів генів рецепторів для вибору найефективнішого класу препарату для конкретного пацієнта;

2) *пошук нових фармакологічних мішеней*: після успіху з орексиновою системою інтенсивні дослідження тривають у напрямі інших систем, що регулюють сон і неспання. Потенційними мішенями є аденозинові рецептори (основна мішень кофеїну), простагландинова система, іонні канали, що регулюють збудливість нейронів, і навіть шляхи нейрозапалення, які за результатами досліджень тісно пов'язані з розладами сну;

3) *поглиблене фенотипування інсомнії*: сучасні методи, такі як високощільна електроенцефалографія, дозволяють виділяти різні нейрофізіологічні підтипи («фенотипи») інсомнії (наприклад, інсомнія з високим рівнем кортикального збудження проти інсомнії з дефіцитом процесів, що генерують сон). Майбутнє фармакотерапії полягає в підборі препарату, механізм дії якого найкраще відповідає конкретному патофізіологічному фенотипу пацієнта;

4) *хронофармакологія*: це напрям, що вивчає оптимізацію дії ліків шляхом їхнього прийому в певну фазу циркадного ритму. Подальші дослідження можуть бути спрямовані на створення нових систем доставки ліків, які б вивільняли активну речовину в найвідповідніший час протягом ночі, забезпечуючи ефективність за мінімальної дози та відсутності ранкових ефектів;

5) *синергія з цифровою терапією*: розвиток цифрових терапевтичних засобів (Digital Therapeutics, DTx), зокрема мобільних додатків для проведення когнітивно-поведінкової терапії, відкриває нові можливості.

Дослідження майбутнього будуть зосереджені на вивченні комбінованих підходів – як короткотривале, цілеспрямоване призначення сучасних снодійних може підвищити ефективність і прихильність до цифрової КПТ-І на початкових етапах лікування.

Таким чином, еволюція снодійних засобів є далекою від завершення. Вона продовжується, рухаючись до створення ще більш безпечних, ефективних та, що найголовніше, індивідуалізованих методів допомоги мільйонам осіб, що страждають від розладів сну.

1. Morin C. M., Drake C. L., Walsh J. K. Epidemiology of insomnia: prevalence, risk factors, and consequences. *Sleep Medicine Reviews*. 2015. V. 19 (1). P. 1–15.
2. Ohayon M. M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine*. 2002. V. 6 (2). P. 97–111.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA : American Psychiatric Publishing, 2013.
4. American academy of sleep medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
5. An international survey of insomnia: under-recognition and under-treatment of a polysymptomatic condition. D. Léger, B. Poursain, D. Neubauer, M. Uchiyama. *Current Medical Research and Opinion*. 2018. V. 24 (11). P. 3041–3057.
6. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007. V. 3 (5 Suppl). P. S7–S10.
7. Zhang B., Wing Y. K. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*. 2006. V. 29 (1). P. 85–93.
8. Sateia M. J., Buysse D. J. Insomnia and psychiatric disorders: a reciprocal relationship. *The Lancet Psychiatry*. 2017. V. 4 (7). P. 564–577.
9. Javaheri S., Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease. *Chest*. 2017. V. 152 (2). P. 435–444.
10. Espie C. A. "Stepped care": a new approach to the management of insomnia. *Sleep*. 2009. V. 32 (1). P. 15–16.
11. Buysse D. J. Insomnia. *JAMA*. 2013. V. 309 (7). P. 706–716.
12. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. D. Riemann, K. Spiegelhalder, B. Feige et al. *Sleep Medicine Reviews*. 2010. V. 14 (1). P. 19–31.
13. The orexin/hypocretin system: a new drug target for the treatment of sleep-wake disorders. A. K. de la Herrán-Arita, V. Zomosa-Signoret, D. Millán-Aldaco et al. *Frontiers in Neuroscience*. 2013. V. 7. P. 94.
14. Spielman A. J., Caruso L. S., Glovinsky P. B. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatric Clinics of North America*. 1987. V. 10 (4). P. 541–553.
15. Liebreich O. Das Chloralhydrat, ein neues hypnoticum und anaestheticum und dessen anwendung in der medicin. *Berliner Klinische Wochenschrift*. 1869. V. 6. P. 325–327.
16. Lemoine P. The history of hypnotics: a sociological perspective. *Sleep Medicine*. 2007. V. 8 (Suppl 1). P. S3–S6.
17. Browne J. The use of paraldehyde in the treatment of delirium tremens. *The British Journal of Psychiatry*. 1884. V. 30 (132). P. 517–522.
18. Whitlock F. A., Broadhurst A. D. The clinical effects of the sulphonal group of drugs. *Medical Journal of Australia*. 1963. V. 2. P. 365–368.
19. Locock C. Discussion of a paper by E. H. Sieveking. *The Lancet*. 1857. V. 69. P. 528.
20. Horowitz S, Baron I. The effects of bromide on the central nervous system. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1973. V. 157 (2). P. 100–107.
21. López-Muñoz F., Ucha-Udabe R., Alamo C. The history of barbiturates a century after their clinical introduction. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2005. V. 1 (4). P. 329–343.
22. Fischer E., von Mering J. Ueber eine neue klasse von schlafmitteln. *Therapie der Gegenwart*. 190. V. 44. P. 97–101.
23. Löscher W., Rogawski M. A. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. *Epilepsia*. 2012. V. 53 (Suppl 8). P. 12–25.
24. Spoto E. Marilyn Monroe: the final years. New York : WW Norton & Company, 2001.
25. Allgulander C. History and current status of sedative-hypnotic drug use and abuse. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1986. V. 73 (5). P. 465–478.
26. Sternbach L. H. The benzodiazepine story. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1979. V. 22 (1). P. 1–7.
27. Grilly D. M. Drugs and human behavior. 5th ed. Boston : Allyn & Bacon, 2006.

-
28. Möhler H., Fritschy J. M., Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002. V. 300 (1). P. 2–8.
 29. Selective antagonists of benzodiazepines. W. Hunkeler, H. Möhler, L. Pieri et al. *Nature*. 1981. V. 290 (5806). P. 514–516.
 30. Ashton H. The treatment of benzodiazepine dependence. *Addiction*. 1994. V. 89 (11). P. 1535–1541.
 31. Van der Bijl P. Triazolam: a case study in iatrogenic drug-induced disability. *Journal of Clinical Forensic Medicine*. 1995. V. 2 (2). P. 63–69.
 32. Sieghart W. Structure and pharmacology of gamma-aminobutyric acid A receptor subtypes. *Pharmacological Reviews*. 1995. V. 47 (2). P. 181–234.
 33. Receptors involved in the mechanism of action of zolpidem. S. Z. Langer, S. Arbillia, B. Scatton et al. International Symposium on Imidazo[1,2-a]pyridines. 1990. P. 55–70.
 34. The effect of zaleplon on sleep in elderly patients with insomnia. S. Ancoli-Israel, S. Richardson et al. *Sleep*. 2000. V. 23 (Suppl 2). P. A153.
 35. Kripke D. F. The dark side of sleeping pills. *Sleep Medicine*. 2016. V. 20. P. 103–106.
 36. Dolder C. R., Nelson M. H. Hypnotic-induced complex behaviors: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2008. V. 22 (12). P. 1021–1036.
 37. FDA drug safety communication: FDA requires stronger warnings for certain sleep drugs. U.S. Food and Drug Administration. Published April 30, 2019.
 38. Dubocovich M. L. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Medicine*. 2007. V. 8 (Suppl 3). P. 34–42.
 39. Efficacy of ramelteon in a placebo-controlled study of patients with chronic insomnia. H. Kuriyama, S. Szeinbach et al. *Sleep*. 2005. V. 28 (Abstract Suppl). P. A206.
 40. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. L. de Lecea, T. S. Kilduff, C. Peyron et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998. V. 95 (1). P. 322–327.
 41. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. C. Peyron, J. Faraco et al. *Nature Medicine*. 2000. V. 6 (9). P. 991–997.
 42. Suvorexant in patients with insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. W. J. Herring, K. M. Connor et al. *The Lancet Neurology*. 2016. V. 15 (2). P. 141–152.
 43. Agostini J. V., Leo-Summers L. S., Inouye S. K. Cognitive and other adverse effects of sedating-anti-histamines in elderly persons. *Archives of Internal Medicine*. 2001. V. 161 (17). P. 2091–2097.
 44. Trazodone for insomnia: a systematic review. K. Y. Jaffer, T. Chang, B. Vanle et al. *Innovations in Clinical Neuroscience*. 2017. V. 14 (7–8). P. 24–34.
 45. Metabolic and cardiovascular adverse effects of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. M. De Hert, J. Detraux, R. van Winkel et al. *The Lancet Psychiatry*. 2014. V. 1 (3). P. 234–246.
 46. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the alpha2delta subunit of a calcium channel. N. S. Gee, J. P. Brown, V. U. Dissanayake et al. *Journal of Biological Chemistry*. 1996. V. 271 (10). P. 5768–5776.
 47. Gabapentin increases slow-wave sleep in patients with restless legs syndrome. N. Foldvary-Schaefer, I. de Leon Sanchez et al. *Sleep*. 2002. V. 25 (5). P. 524–528.
 48. The 'new' misusers: a qualitative study of the views of people who misuse pregabalin and gabapentin. F. Schifano, S. Chiappini et al. *Human Psychopharmacology*. 2019. V. 34 (4). P. e2702.
 49. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American college of physicians. A. Qaseem, D. Kansagara, M. A. Forciea et al. *Annals of Internal Medicine*. 2016. V. 165 (2). P. 125–133.

А. В. Черноmidз, О. М. Олещук, В. В. Черняшова **Еволюція снодійних засобів**

Інсомнія є однією з найпоширеніших медико-соціальних проблем, що призводить до значного погіршення якості життя, зниження працездатності та підвищення ризику розвитку соматичних і психічних захворювань. Фармакотерапія залишається важливим методом лікування, проте історія снодійних засобів сповнена пошуком балансу між ефективністю та безпекою.

Мета дослідження – провести комплексний аналіз еволюції снодійних засобів (гіпнотиків), систематизувати їх за поколіннями, механізмами дії, клінічними перевагами та недоліками, а також визначити ключові тенденції та перспективи розвитку цієї фармакологічної групи.

Проведено аналіз і систематизацію наукової літератури, клінічних настанов і ключових досліджень, що висвітлюють історію, фармакологію та клінічне застосування снодійних препаратів.

Розглянуто перші покоління гіпнотиків (хлоралгідрат, барбітурати), що характеризувалися високою ефективністю, але низьким профілем безпеки та значним потенціалом залежності.

Проаналізовано бензодіазепінову революцію 1960-х років, яка запропонувала значно вищий терапевтичний індекс, але не вирішила проблеми довготривалої залежності та порушення архітектури сну.

Висвітлено появу небензодіазепінових «Z-препаратів» як спробу досягти більшої селективності до α_1 -субодиниці ГАМК_A-рецептора. Особливу увагу приділено сучасному етапу, що знаменує парадигмальний зсув від ГАМК-ергічної седації до фізіологічної модуляції сну через принципово нові механізми: агонізм до мелатонінових рецепторів (хронобіотичний підхід) та антагонізм до орексинових рецепторів («анти-арузальний» підхід). Проаналізовано також практику off-label використання препаратів інших груп (антигістамінних, антидепресантів, антипсихотиків, габапентинодів).

Таким чином, еволюція снодійних засобів демонструє чіткий тренд до підвищення специфічності та безпеки, що відображає поглиблення знань про нейробіологію сну. Сучасна фармакотерапія спрямована на таргетний вплив на природні механізми регуляції циклу «сон–неспанья» з мінімальним ризиком залежності та побічних ефектів. Підкреслюється, що фармакотерапія є компонентом комплексної допомоги, і золотим стандартом лікування хронічної інсомнії є когнітивно-поведінкова терапія.

Ключові слова: інсомнія, снодійні засоби, гіпнотики, барбітурати, бензодіазепіни, Z-препарати, агоністи мелатонінових рецепторів, антагоністи орексинових рецепторів

A. V. Chornomydz, O. M. Oleshchuk, V. V. Chernyashova
The evolution of hypnotics

Insomnia is one of the most prevalent medico-social problems, leading to a significant decline in quality of life, reduced work productivity, and an increased risk of somatic and psychiatric diseases. Pharmacotherapy remains an important treatment modality, yet the history of hypnotic drugs is a continuous search for a balance between efficacy and safety.

The aim of study – to provide a comprehensive analysis of the evolution of hypnotic agents, systematize them by generation, mechanism of action, clinical advantages, and disadvantages, as well as to identify key trends and future perspectives for this pharmacological group.

An analysis and systematization of scientific literature, clinical guidelines, and key studies covering the history, pharmacology, and clinical application of sleeping medications were performed.

The first generations of hypnotics (chloral hydrate, barbiturates), characterized by high efficacy but a low safety profile and significant dependence potential, are reviewed. The benzodiazepine revolution of the 1960s is analyzed, which offered a much higher therapeutic index but did not solve the problems of long-term dependence and sleep architecture disruption. The emergence of non-benzodiazepine "Z-drugs" is highlighted as an attempt to achieve greater selectivity for the α_1 subunit of the GABA-A receptor. Special attention is paid to the modern era, which marks a paradigm shift from GABAergic sedation to physiological sleep modulation through fundamentally new mechanisms: agonism at melatonin receptors (the chronobiotic approach) and antagonism at orexin receptors (the "anti-arousal" approach). The practice of off-label use of drugs from other groups (antihistamines, antidepressants, antipsychotics, gabapentinoids) is also analyzed.

Thus, the evolution of hypnotic drugs demonstrates a clear trend towards increased specificity and safety, reflecting a deeper understanding of sleep neurobiology. Modern pharmacotherapy aims for a targeted influence on the natural regulatory mechanisms of the sleep-wake cycle with minimal risk of dependence and side effects. It is emphasized that pharmacotherapy is a component of comprehensive care, where cognitive-behavioral therapy for insomnia (CBT-I) is the gold standard for treating chronic insomnia.

Key words: insomnia, hypnotics, sleeping pills, barbiturates, benzodiazepines, Z-drugs, melatonin receptor agonists, orexin receptor antagonists

Надійшла: 21 травня 2025 р.

Прийнята до друку: 16 липня 2025 р.

Контактна особа: Чорномидз Андрій Васильович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра фармакології з клінічною фармакологією, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, буд. 1, майдан Волі, м. Тернопіль, 46001.
Електронна пошта: chornomydz@tdmu.edu.ua