

М.В. Хайтович, д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації  
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Застосування антигістамінних засобів для симптоматичного лікування інсомнії

**Сон є життєво необхідним біологічним процесом для нормального функціонування організму, адже саме якісний сон істотно впливає на фізичний та психомоторний розвиток людини, емоційний стан, розумову діяльність, пам'ять тощо.**



М.В. Хайтович

## Структура сну

Відомо про 2 фази сну: сон зі швидкими рухами очей (rapid eye movement, REM) і сон без швидких рухів очей (неREM); остання розподіляється на 3 стадії –  $N_1$ - $N_3$  [12]. Кожна фаза та стадія сну характеризується особливостями м'язового тону, патернів мозкових хвиль і рухів очей. Приблизно 5 хв витрачається на здійснення переходу від неспання до легкого сну (стадія  $N_1$ ), при цьому температура тіла знижується, м'язи розслаблюються. Очі повільно рухаються з боку в бік; можливе легке пробудження. Під час сну  $N_2$ , який триває від 10 до 25 хв, пульс і дихання сповільнюються. Сон  $N_3$  відомий як глибокий сон, за якого дихання сповільнюється і стає регулярнішим; артеріальний тиск і пульс знижуються на  $\approx 20$ -30% нижче рівня неспання; гіпофіз виділяє гормон росту, який стимулює відновлення тканин і м'язів; виробляються інтерлейкіни, що підвищують активність імунної системи [19].

Типовий нічний сон складається із 4-6 циклів сну із прогресуванням стадій сну в такому порядку:  $N_1$ ,  $N_2$ ,  $N_3$ ,  $N_2$ , REM; тривалість кожного циклу в середньому становить 90 хв [13]. Приблизно 75% сну витрачається на стадії неREM, причому більша частина – на стадію  $N_2$  ( $\approx 50\%$  усього нічного сну) [19].

Фаза REM-сну відображає активність мозку (сприяє навчанню та пам'яті). В цей час артеріальний тиск, частота серцевих скорочень і дихання збільшуються, з'являються сновидіння. Перший REM-період є коротким, але з настанням ночі стає тривалішим, тоді як періоди неREM сну – коротшими.

Якість сну та час, який припадає на кожну стадію сну, можуть бути змінені через депресію, старіння, черепно-мозкові травми, вплив лікарських засобів і порушення циркадного ритму.

Гальмівними медіаторами, що сприяють сну, є ГАМК, яка вивільняється нейронами переднього гіпоталамусу, а також аденозин. Вони пригнічують нейрони, що сприяють неспанню.

## Сучасні відомості про гістамінергічну систему

Ацетилхолін, дофамін, норадреналін, серотонін, гістамін і пептид гіпокретин підтримують стан неспання (рис. 1).

Флуоресцентна гістохімія, яка дозволяла виявити в мозку наявність норадреналіну та серотоніну, не змогла локалізувати в центральній нервовій системі (ЦНС) гістамінергічну систему. Лише після того, як за допомогою імуногістохімічних досліджень виявлено наявність у мозку гістамінергічної системи, гістамін отримав статус нейротрансмітера. Подальші електрофізіологічні та біохімічні дослідження продемонстрували наявність у ЦНС 4 рецепторів, пов'язаних з G-білками ( $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  та  $H_4$ ). Протягом останнього десятиліття наявність численних фармакологічних і молекулярних інструментів для вибіркового маніпулювання гістамінергічною передачею спричинила значний прогрес у розумінні функціональної ролі гістаміну в ЦНС [19].

Гістамінергічні нейрони відіграють важливу роль у регуляції різних поведінкових і фізіологічних функцій, у т. ч. збудження, стрес, навчання і пам'ять, сприйняття болю,

баланс рідини, терморегуляція, різні нейроендокринні функції.

Ще 30 років тому було доведено, що гістамін деполаризує коркові нейрони людини через дію на  $H_1$ -рецептор, посилюючи поведінкове збудження [17].

Завдяки дії через рецептори  $H_1$  та/або  $H_3$  гістамін відіграє ключову роль у регуляції сну і неспання. Доведено, що вивільнення гістаміну в гіпоталамусі й інших цільових ділянках було найвищим під час неспання. Також установлено, що введення агоністів гістамінових  $H_1$ -рецепторів зумовлює неспання, тоді як антагоністів  $H_1$ -рецепторів – покращення сну, збільшення денної сонливості, зниження концентрації уваги. Спинномозкові рівні гістаміну знижуються в разі патологічних станів, за яких основним симптомом є гіперсонливість, тому гістамін був названий субстанцією для пробудження [19].

У людей нейрони, що містять гістамін, розподіляються в туберомамільному ядрі (ТМЯ), розташованому роstralно від соскоподібних тіл і каудально від перехрестя зорового нерва, утворюючи дно третього шлуночка в задньому гіпоталамусі, а також

навколо нього. Саме гістамінергічні нейрони ТМЯ відіграють вирішальну роль у підтримці стану високої активності під час неспання [19], припиняючи свою активність під час неREM та REM-сну.

На рисунку 2 представлено регулювальну роль гістамінергічних нейронів у забезпеченні стану неспання.

## Інсомнія

Інсомнія (від лат. in – не, somnus – сон) – розлад сну, що характеризується недостатньою тривалістю чи незадовільною його якістю або поєднанням цих явищ протягом значного періоду часу. Інсомнія може проявлятися труднощами засинання, та/або частими нічними пробудженнями, та/або труднощами повернення до сну, та/або пробудженням раніше бажаного часу.

Інсомнія асоціюється зі значним дистресом і порушеннями денного функціонування [1]; порушує нейропластичність мозку, сприяючи психічним розладам [16], погіршенню якості життя, загостренню хронічних захворювань. Так, доведено, що інсомнія, зумовлена ослабленням гальмівного процесу в корі головного мозку, може

бути причиною розвитку артеріальної гіпертензії, інфаркту міокарда та хронічної серцевої недостатності. Зменшення тривалості сну (<6 год/добу) – один із чинників ризику розвитку ожиріння, цукрового діабету 2 типу. Коротка тривалість сну також може зумовлювати підвищення смертності. З інсомнією пов'язують підвищений ризик депресії, тривоги, зловживання психоактивними речовинами, самогубства, автомобільні аварії, а із хронічною інсомнією – імунну дисфункцію.

Згідно із 3-м виданням Міжнародної класифікації розладів сну (ICSD-III), інсомнію можна класифікувати так: хронічна (пацієнт відчуває порушення сну протягом останніх 3 міс щонайменше 3 р/тиж), короточасна (порушення сну спостерігалися протягом 3 міс), інша. Гостра інсомнія відмічається менше 1 міс.

Вважається, що на інсомнію страждають  $\approx 10\%$  дорослого населення, але її симптоми час від часу виникають ще в 20%. У 40% випадків інсомнія зберігається протягом 5 років [15].

Інсомнія може супроводжувати перебіг багатьох захворювань, у т. ч. гострих респіраторних, що здатне суттєво впливати як на якість життя пацієнта, так і на ефективність лікування основного захворювання.

**Пацієнти на прийомі в лікаря можуть не скаржитися на інсомнію, тому важливо виявити її під час збору анамнезу. Є сенс запитати в хворого, чи має він такі симптоми: подовжене засинання, поверхневий сон, часті пробудження серед ночі, занадто ранні пробудження, неможливість продовжити сон. За наявності цих скарг доцільно призначити терапію інсомнії.**

## Напрями лікування інсомнії

Лікування інсомнії може бути як немедикаментозним (насамперед призначається когнітивно-поведінкова терапія), так і з використанням різних фармакологічних засобів (бензодіазепінів, ГАМК-агоністів небензодіазепінового ряду, агоністів рецепторів мелатоніну, селективних та неселективних антагоністів гістамінових  $H_1$ -рецепторів, антидепресантів, антипсихотиків, протисудомних засобів тощо) [11].

Бензодіазепіни тривалий час використовувалися як основний клас снодійних препаратів, оскільки вони підвищують поріг збудження в стадії  $N_3$  і під час фази REM [7]. Подовження бензодіазепінами стадії  $N_2$  неREM-сну може зумовлювати суб'єктивне покращення якості сну без пробуджень. Однак зміни неREM і REM-сну асоціюються з дефіцитом концентрації уваги та робочої пам'яті, збільшенням маси тіла [14]. Вживання есзопіклону асоціюється зі значними побічними ефектами, а дані щодо безпеки застосування лемборексанту є непереконливими. Доксепін, селторексант і залеплон добре переносялися, але дані щодо їхньої ефективності неоднозначні. Багато ліцензованих препаратів (у т. ч. бензодіазепіни, даридорексант, суворексант, тразодон) можуть бути ефективними за лікування гострої інсомнії, але асоціюються з поганою переносимістю. Мелатонін і рамелтеон не пов'язані зі стабільно ефективним результатом [3].

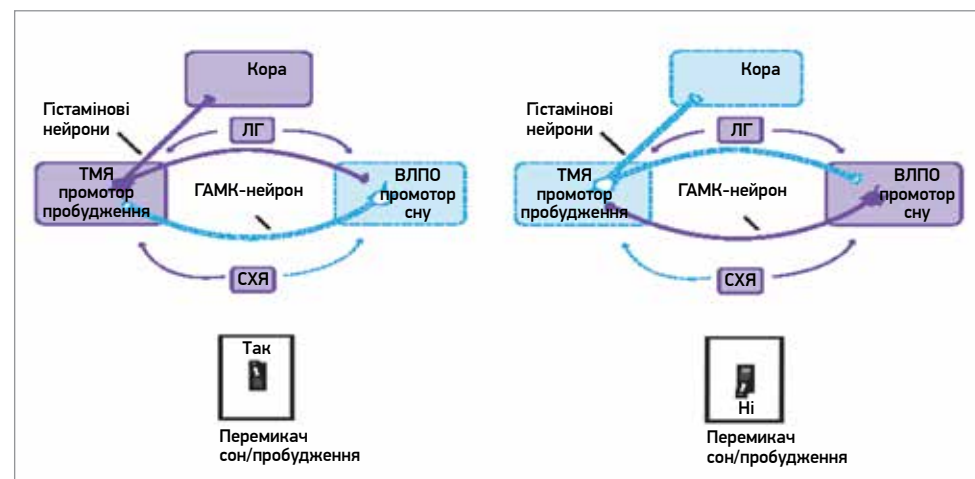


Рис. 1. Основні нейротрансмітери, які підтримують стан неспання [9]

Примітки: АХ – ацетилхолін; ДА – дофамін; НА – норадреналін.

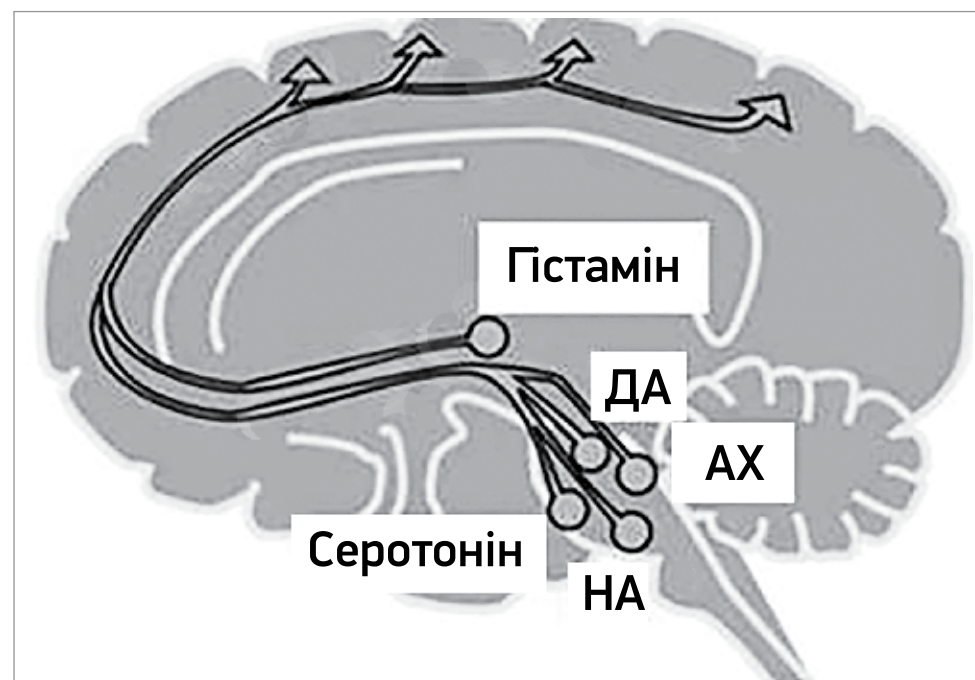


Рис. 2. Активністьгістамінергічної системи та регуляція сну/неспання

Примітки: А (денний час) – перемикач увімкнено (неспання); Б (нічний час) – перемикач вимкнено (сон); VLPO – вентролатеральне преоптичне ядро; ГАМК – гамма-аміномасляна кислота; ЛГ – латеральний гіпоталамус; СХЯ – супрахіазматичне ядро; ТМЯ – туберомамільарне ядро.



Таблиця. Параметри фармакокінетики антигістамінних лікарських засобів I покоління [2]

Параметри	Доксиламін	Дифенгідрамін	Гідроксизин
T <sub>макс</sub> , год	1	2-3	2
Об'єм розподілу, л/кг	0,5-30	3,3-6,6	7-16
% зв'язку з білками плазми крові	98	78-85	Не доступно
T <sub>1/2</sub> , год	10	2,4-9,3	14-25

### Використання антигістамінних лікарських засобів при інсомнії

Ще на початку ХХ ст. уперше виявлено седативні побічні ефекти антигістамінних препаратів.

У наш час для симптоматичного лікування інсомнії застосовують антигістамінний препарат I покоління – доксиламіну сукцинат, що належить до класу етаноламінів і запроваджений до клінічного використання в ЄС ще наприкінці 1950-х років; діє шляхом конкурентного інгібування гістаміну на H<sub>1</sub>-рецепторах, причому зв'язування є легко зворотним. Седативний ефект іноді обмежує клінічне використання доксиламіну за алергічних станів, коли цей ефект є небажаним, однак він забезпечує додаткове показання – симптоматичне лікування безсоння [20].

Доксиламін схвалено Управлінням з контролю за якістю продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) в 1978 році як безрецептурний засіб для покращення сну. Крім снодійної, чинить антихолінергічну та місцеву анестезувальну дію [2]. Вплив на ЦНС здебільшого обумовлений здатністю долати гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуватися з центральними H<sub>1</sub>-рецепторами.

При застосуванні доксиламіну в формі таблеток час настання максимальної концентрації у крові становить 1-2 год; препарат метаболізується в печінці шляхом N-деалкілювання до N-десметилдоксиламіну та N, N-дидесметилдоксиламіну з використанням ізоферментів цитохрому P-450 CYP2D6, 2C9, 1A2; виводиться з організму переважно нирками [4, 10].

В таблиці наведено параметри фармакокінетики доксиламіну, дифенгідраміну та гідроксизину – антагоністів H<sub>1</sub>-гістамінових рецепторів зі снодійним ефектом. Перевагами доксиламіну є коротший період максимальної концентрації у крові (T<sub>макс</sub>), отже, й більш ранній початок снодійного ефекту, а також помірний період напіввиведення (T<sub>1/2</sub>).

Проведено низку досліджень, результати яких довели перспективність використання доксиламіну за інсомнії. Так, за результатами подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження 2931 післяопераційного пацієнта встановлено значний терапевтичний ефект доксиламіну на сон у дозі 25 мг [10].

За результатами порівняльного дослідження [18] встановлено, що доксиламін за ефективністю снодійного ефекту не поступається золпідему.

У Франції доксиламін використовують при гострій інсомнії [6], однак його можна застосовувати також за хронічної [5]. Звертають увагу на доцільність використання доксиламіну в разі наявності порушень сну в останню третину ночі, а не лише для покращення засинання [6].

Доксиламін не порушує структури сну та не чинить індукувального впливу на ферменти метаболізму лікарських засобів.

Компанія «Фармак» розробила комбінований препарат Сонобарбовал у формі крапель, який містить доксиламін, а також етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти та розчин ментолу в ментоловому ефірі кислоти ізовалеріанової (валідол) [8].

Як відомо, етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти полегшує викид ГАМК, інгібує її зворотне захоплення, а також чинить агоністичний вплив на аденозин- і бензодіазепінові рецептори. Цим обумовлено седативні, транквілізуючі, а також спазмолітичні властивості цього компонента. Валідол чинить помірну седативну дію, подразнює рецептори слизових оболонок, стимулює утворення і вивіль-

нення енкефалінів, ендорфінів тощо.

Сонобарбовал рекомендують застосовувати одноразово внутрішньо в ½ склянки води за 15-30 хв до сну (завдяки рідкій формі препарат швидко абсорбується, що суттєво зменшує T<sub>макс</sub> і пришвидшує ефект самого препарату). Рекомендована

разова доза складає 12 крапель (7,5 мг доксиламіну), тоді як максимальна – 24 краплі (15 мг доксиламіну).

Отже, лікарський засіб Сонобарбовал доцільно використовувати для лікування гострої та хронічної інсомнії.

Сонобарбовал має такі переваги:

- доксиламін – снодійний засіб, що довів свою ефективність та безпечність; використовується для лікування інсомнії у країнах ЄС і США, дозволений FDA;
- етиловий ефір α-бромізовалеріанової кислоти та валідол – це додаткова заспокійлива, анксиолітична, рефлекторна коронаророзширювальна та спазмолітична дія, що важливо для лікування інсомнії, пов'язаної

зі стресами, нервовими перенапруженнями, надмірною тривожністю тощо;

- рідка форма пришвидшує настання ефекту порівняно з таблетками;
- Сонобарбовал дозується краплями, що надає змогу індивідуально підбирати дозу для пацієнта в діапазоні 12-24 краплі.

Відтак, Сонобарбовал може бути рекомендований як засіб для лікування гострої та хронічної інсомнії, спричиненої стресами, тривожністю тощо, а також для покращення сну пацієнтів, у котрих інсомнія з'явилася на тлі іншого захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.

# Сонобарбовал

## заспокійливе снодійне



**Сонобарбовал**  
Sonobarboval

5 мл

Краплі оральні, розчин

Снодійний та седативний препарат

Фармак

### Переваги Сонобарбовал\*:

- ✦ При інсомнії, викликаній стресами та тривожністю
- ✦ При інсомнії, викликаній іншими захворюваннями
- ✦ Не порушує структури сну
- ✦ Доксиламін – снодійний засіб, що довів свою ефективність та безпечність, використовується для лікування інсомнії в країнах ЄС та США, дозволений FDA
- ✦ Додаткова заспокійлива, анксиолітична, рефлекторна коронаророзширювальна та спазмолітична дія за рахунок вмісту етилового ефіру α-бромізовалеріанової кислоти та валідолу.
- ✦ Рідка форма Сонобарбовал пришвидшує настання ефекту
- ✦ Можна індивідуально підбирати дозу від 12 до 24 крапель

**Сонобарбовал**  
Краплі

12-24 краплі розчинити у півсклянки води та приймати за 15-30 хв. до сну

\* – М.В. Хайтович, «Застосування антигістамінних засобів для симптоматичного лікування інсомнії», Методична Газета «Здоров'я України», №12 (548): 2023. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях: призначення для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ФТ №114/7971/01/01 №430 від 09.03.2020. Інформація: «Фармак», 04030, м. Київ, вул. Кармалітська, 83. тел.: +38 (044) 496-87-87/e-mail: info@farmak.ua/web-site: www.farmak.ua