

doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-45-53

Обзорная статья / Review article

Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина

Д.И. Бурчаков^{✉1}, ORCID: 0000-0001-9081-9041, e-mail: dr.burchakov@yandex.ru**М.В. Тардов**², ORCID: 0000-0002-6673-5961, e-mail: mvtardov@rambler.ru¹ Высшая медицинская школа; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3А, стр. 2² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное ш., д. 18А, стр. 2

Резюме

В практике терапевта встречаются все три формы инсомнии (бессонницы): идиопатическая, хроническая и острая. При идиопатической и хронической инсомнии терапевту следует передать пациента специалисту (неврологу, психиатру, сомнологу), поскольку эти расстройства требуют глубокой дифференциальной диагностики и комплексного лечения. При острой инсомнии приоритет иной – как можно скорее оказать помощь, купировать бессонницу, чтобы не дать ей перейти в хроническую форму и предотвратить негативное влияние на здоровье. В Российской Федерации терапевту доступны три группы снотворных: бензодиазепины, агонисты рецепторов мелатонина, антигистаминные средства. При этом бензодиазепины способны вызывать привыкание и зависимость (современные бензодиазепины в РФ недоступны), а агонисты рецепторов мелатонина недостаточно эффективны при острой инсомнии. Из всех антигистаминных снотворных доксиламин наиболее удобен для применения в клинической практике. Он обладает хорошим профилем эффективности и безопасности, включен в отечественные рекомендации по лечению инсомнии. Это единственное снотворное, которое можно применять во время беременности. В статье дана подробная характеристика доксиламина, комментарии к показаниям и противопоказаниям. Обсуждается фармакокинетика и фармакодинамика доксиламина, лекарственные взаимодействия, режимы применения. Представлены три типичных клинических случая, которые позволяют проследить логику суждений при диагностике острой инсомнии и подчеркивают некоторые принципиальные особенности этого расстройства сна.

Ключевые слова: сон, инсомния, острая инсомния, доксиламин, беременность**Для цитирования:** Бурчаков Д.И., Тардов М.В. Инсомния в практике терапевта: роль доксиламина. *Медицинский совет*. 2020;(2):45–53. doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-45-53.**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Insomnia in general practice: the role of doxylamine

Denis I. Burchakov^{✉1}, ORCID: 0000-0001-9081-9041, e-mail: dr.burchakov@yandex.ru**Mikhail V. Tardov**², ORCID: 0000-0002-6673-5961, e-mail: mvtardov@rambler.ru¹ Higher Medical School; 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia² Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology MI. L.I. Sverzhetskogo; 18A/2, Zagorodnoe Sh., Moscow, 117152, Russia

Abstract

The general practitioner encounters all three forms of insomnia: idiopathic, chronic and acute. Idiopathic and chronic patients should receive specialized care by neurologist, psychiatrist or sleep disorders specialists because they require deep differential diagnosis and complex treatment. Acute insomnia patients need quick help to prevent the negative health impact and chronisation of sleep disruption. In the Russian Federation, the GP has access to three kinds of sleep drugs: benzodiazepines, melatonin receptor agonists, antihistamines. However, modern benzodiazepines are unavailable in Russia and older benzodiazepines can lead to dependence. Melatonin receptor agonists are not effective enough for acute insomnia. Among available antihistamines, doxylamine is the most convenient option in clinical practice. Doxylamine has a good profile of safety and efficacy, it is included in the local clinical guidelines for insomnia. Also, doxylamine is the only sleep drug available for pregnant women. This paper presents a portrait of doxylamine and comments on its clinical niches and contraindications. We also discuss the pharmacology of doxylamine, drug interactions, and prescription modes. There are also three clinical case studies, presenting the typical acute insomnia patients and logic for their evaluation, underlining key clinical features of this disorder.

Keywords: sleep, insomnia, acute insomnia, doxylamine, pregnancy**For citation:** Burchakov, D.I. Tardov M.V. Insomnia in general practice: the role of doxylamine. *Medical Council*. 2020;(2):45–53. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-2-45-53.**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Выделяют три клинические формы инсомнии: хроническую, острую и идиопатическую. Все они встречаются в практике терапевта и требуют разных подходов к лечению.

При идиопатической и хронической инсомнии необходимо разобраться, каков ее генез, нет ли за ней скрытого неврологического или психического заболевания. Это задача для специалиста – невролога, психиатра, сомнолога. Врач-терапевт не может и не должен принимать на себя эту ответственность. При острой инсомнии пациенту нужна помощь «здесь и сейчас», потому что чем быстрее восстановится его сон, тем быстрее отступят и любые другие жалобы. Это задача, которую врач-терапевт может решать с успехом. Инструментам для ее решения и посвящена данная статья.

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ИНСОМНИЯ

В третьей редакции Международной классификации расстройств сна (МКРС-3) изложены критерии диагностики инсомнии. Она рассматривается как клинический синдром, при котором:

- 1) у пациента есть трудности с засыпанием, ночные пробуждения и ранние утренние пробуждения;
- 2) у пациента нарушается функционирование и состояние в бодрствовании;
- 3) пациент может позволить себе спать достаточное количество времени, а не просто ограничивает свой сон;
- 4) эти проблемы возникают не меньше трех раз в неделю;
- 5) эти проблемы не объясняются наличием другого расстройства сна (например, апноэ сна, синдром беспокойных ног и др.).

Отметим, что для выполнения второго пункта этих критериев достаточно, чтобы у пациента отмечалась хотя бы одна (или более) проблема из следующего списка:

- усталость/недомогание;
- нарушение внимания, сосредоточения, запоминания;
- расстройство настроения/раздражительность;
- дневная сонливость;
- проблемы с поведением (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия);
- снижение мотивации/энергичности/инициативности;
- подверженность ошибкам и несчастным случаям;
- беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им.

Часто проблемы со сном перетекают в проблемы самочувствия – головные боли, нарушения деятельности желудка и кишечника, мышечное напряжение и т.д. На фоне инсомнии могут обостряться и прогрессировать хронические заболевания: сахарный диабет, гипертоническая болезнь, воспалительные заболевания кишечника и многие другие.

Идиопатическая инсомния – расстройство сна, существующее у пациента практически всю жизнь. Оно начинается в раннем детстве или в школьные годы и продолжается во взрослом возрасте. Такая инсомния не является результатом других расстройств сна, внутренних болезней, психических расстройств и стресса, приема медика-

ментов, вредных привычек. Терапия идиопатической инсомнии – прерогатива специалиста.

Инсомния считается хронической, если она длится более 3 месяцев. Это значит, что нарушенный сон уже стал частью образа жизни пациента и требует дифференциальной диагностики и комплексного лечения. Большая часть препаратов, эффективных при лечении хронической инсомнии, выписываются на специальных рецептурных бланках.

Острая инсомния длится менее 3 месяцев, обычно возникает в связи с явным стрессом или с особенностями сна во время беременности, хорошо отвечает на терапию снотворными, в том числе доступными по обычному рецепту.

Итак, если пациент соответствует критериям идиопатической или хронической инсомнии, его целесообразно передать специалисту. В этом случае терапевт может рекомендовать снотворное, но только как временную меру и только если есть уверенность в безопасности препарата. Если у пациента острая инсомния, то терапевт может и должен ее купировать, а в случае, если терапия не даст результата, передать пациента специалисту. Наконец, в практике терапевта бывает немало пациентов, у которых есть проблемы со сном, но которые не соответствуют критериям инсомнии. В этом случае также возможно применение снотворного, если есть уверенность в его безопасности.

ОБЗОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССТРОЙСТВ СНА

Лечение инсомнии складывается из двух подходов: медикаментозного и психотерапевтического. Их эффективность сопоставима, но при этом психотерапия дает устойчивый результат, а медикаменты – быстрый эффект. Хроническую инсомнию лечат не только снотворными. Если ее ведущая причина – тревога пациента, то применяют анксиолитики, если депрессия – применяют антидепрессанты. Однако различать симптомы тревоги, депрессии и других подобных состояний – задача невролога и психиатра.

В арсенале терапевта есть несколько групп препаратов, которые позволяют улучшить сон. Чаще всего используют бензодиазепины, агонисты рецепторов мелатонина и антигистаминные препараты. Еще одна группа снотворных – Z-препараты, зопиклон, золпидем и залеплон. Препараты на их основе выписываются только на специальных рецептурных бланках.

Бензодиазепины связываются с рецепторным комплексом гамма-амино-масляной кислоты (ГАМК) и снижают нейронную возбудимость, повышают тормозной постсинаптический потенциал. К сожалению, большинство бензодиазепинов имеют долгий период полувыведения (то есть сами вызывают дневную сонливость на следующий день) и вызывают зависимость. Современные бензодиазепины, включенные в зарубежные клинические рекомендации, в Российской Федерации недоступны.

Агонисты рецепторов мелатонина рассматриваются не столько как снотворные, сколько как хронобиологические регуляторы. Они наиболее эффективны при легких нару-

шениях сна, отклонениях в режиме сна и других состояниях, которые в литературе называют десинхронозами.

Антигистаминные препараты, в свою очередь, по эффективности немногим уступают бензодиазепинам и при этом имеют хороший профиль безопасности. В Российской Федерации у взрослых пациентов широко применяется действующее вещество доксиламин. Его анализу посвящены дальнейшие разделы статьи.

ДОКСИЛАМИН: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ

Возможности и схемы применения доксиламина. Доксиламин применяют в клинической практике с начала 1950-х гг. В США и во многих странах Европы это безрецептурное снотворное средство. В отечественных клинических рекомендациях по лечению инсомнии указано, что доксиламин является более современным по сравнению с дифенгидраминам средством. Анализ рекомендаций и клинического опыта позволяет выделить следующие ситуации для его применения:

- острая инсомния на фоне явного стресса: конфликта на работе и в семье, потери работы, тяжелой болезни или утраты родственника, внезапных проблем со здоровьем у самого пациента [1]. В этом случае доксиламин купирует инсомнию, не давая ей дополнительно навредить пациенту;

- нарушения сна у женщин в течение всей беременности, но не в период лактации [2]. Важно знать, что на веб-сайте Регистра лекарственных средств (rlsnet.ru) в разделе, посвященном доксиламину, по состоянию на февраль 2020 г. дана устаревшая информация о беременности как о противопоказании. Все современные препараты доксиламина разрешены при беременности;

- инсомния на фоне лекарственной зависимости, в том числе при длительном приеме бензодиазепинов или барбитуратов, действующих на рецепторы ГАМК. При отмене или постепенном отказе от таких препаратов возникает рикошетная инсомния, которую можно купировать, действуя доксиламином на рецепторы гистамина [3].

Одна из удобных и современных форм доксиламина – лекарственный препарат Валокордин-Доксиламин (Кревель Мойзельбах, Германия). В 1 мл (22 капли) препарата содержится 25 мг доксиламина сукцината.

Препарат следует принимать по 22–44 капли за полчаса до отхода ко сну. Преимущество жидкой формы состоит в том, что препарат можно дозировать более гибко, чем доксиламин в таблетках. Подробнее возможности и схемы рассмотрены в разделе «Клинические случаи».

Механизм действия. Бодрость и сонливость человека зависят от баланса возбуждения и торможения в нервной системе. Эти силы представлены системами нейромедиаторов и их рецепторов. Например, ГАМК и мелатонин способствуют засыпанию. В свою очередь, гистамин, ацетилхолин, норадреналин поддерживают человека в бодрствовании.

Доксиламин и другие антигистамины – это обратные конкурентные агонисты рецепторов гистамина. Когда доксиламин связывается с рецептором, тот переходит в неактивное состояние и утрачивает способность передавать сигнал. Активность гистаминергической системы снижается, и поэтому субъективно у человека возникает сонливость [4].

Существуют два поколения антигистаминных препаратов. Молекулы первого поколения липофильны, легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Они обладают и центральным, и периферическим действием. Кроме собственно антигистаминного, у разных молекул могут быть выражены М-холиноблолирующее и альфа-адреноблолирующее действие. За счет центрального антигистаминного эффекта некоторые из них, особенно дифенгидрамин и доксиламин, работают как снотворные. У других представителей этой группы, например у клемастина, седативный эффект рассматривается как побочный.

Молекулы второго и третьего поколения гидрофильны и в ЦНС почти не проникают, поэтому как снотворные их не используют. Они более селективны, чем молекулы первого поколения. К ним относятся левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин и другие. На их основе создана обширная группа оригинальных средств от аллергии и дженериков.

Сравним доступные в Российской Федерации антигистаминные препараты первого поколения (табл. 1).

Хлорфенирамин входит в состав средств для симптоматического лечения простуды. Его сочетают с фенилэфрином, парацетамолом и кофеином, за счет антигистаминного действия он и способствует сну больного с

● **Таблица 1.** Антагонисты H1-рецепторов гистамина первого поколения [5, 6]

● **Table 1.** First-generation histamine-H1-receptor antagonists [5, 6]

Вещество	T _{max} , ч	Длительность эффекта, ч	Связывается с белками плазмы, %	T _{1/2} элиминации, ч	Суточные дозы, мг
Хлорфенирамин	2,8	24	72	27,9 ± 8,7	2–8
Дифенгидрамин	1,7	12	>95	9,2 ± 2,5	10–150
Доксиламин	2,4	7,5	38	10,3	7,5–50
Гидроксизин	2,1	24	na	20 ± 4,1	25–300
Клемастин	6	До 24	na	21,5	1–6
Хлоропирамин	2	6	93	14	25–200

ОРВИ, и облегчает симптомы, связанные с отеком. Как снотворное для монотерапии его не используют.

Дифенгидрамин включен в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), он применяется в составе литических смесей и для облегчения симптомов аллергии. Как снотворное широко применяется в США. В Российской Федерации в силу низкой стоимости и злоупотребления лицами с зависимостью таблетированные формы доступны в ограниченном числе аптек. Например, по данным ресурса mosapteka.ru, в феврале 2020 г. он был представлен лишь в 12 аптеках Москвы.

Доксиламин широко применяется как снотворное в Европе и США. Это единственное снотворное, которое можно рекомендовать беременным женщинам. В Российской Федерации он представлен препаратом Валокордин-Доксиламин и рядом таблетированных препаратов.

Гидроксизин используют для лечения неврозов и органических расстройств, сопровождающихся страхом и беспокойством, как противозудное средство. Из-за очень длительного действия – до 24 ч – его не рекомендуется использовать как снотворное, чтобы избежать сонливости на следующий день. В меньших же дозах как снотворное он неэффективен.

Клемастин используется как средство от кожного зуда, дерматита, крапивницы и других аллергических реакций. Его седативный эффект рассматривается как побочный, поэтому антигистаминные препараты второго поколения предпочтительнее.

Хлоропирамин – средство для лечения аллергических реакций, а также для комплексной терапии острых респираторных заболеваний и кишечных инфекций у детей. Как снотворное не используется.

Особенности доксиламина делают его самым удобным снотворным в своей группе. Рассмотрим его ключевые параметры более внимательно. Доксиламин начинает действовать через 20–30 мин после приема, поэтому принимать его следует за полчаса до отхода ко сну. T_{max} достигается через 2,4 ч, поэтому доксиламин помогает не просто уснуть, а еще и поддержать сон, избавляя пациента от ночных пробуждений. Эффект длится до 7,5 ч, поэтому утром пациенту легче проснуться и встать. Последствие доксиламина минимально. $T_{1/2}$ элиминации длится 10,3 ч – через сутки после приема доксиламин полностью покидает организм и не обладает накопительным эффектом. Отметим, что клиренс доксиламина не снижается у пожилых женщин, в отличие от мужчин [7].

Эффективность и безопасность. Клинические исследования. Доксиламин впервые прошел регистрацию в 1956 г., однако по сравнению с веществами, которые были открыты позднее, он менее изучен. На то есть две основные причины. Во-первых, на рынке есть несколько препаратов доксиламина, поэтому исследование по одному из них становится инструментом продвижения для всех остальных. Это делает неэффективными инвестиции фармакомпаний в дорогие рандомизированные контролируемые исследования. Во-вторых, в США, где

проводится большая часть клинических исследований, доксиламин является безрецептурным препаратом (over-the-counter), и для его промоции исследования не требуются.

Несмотря на это, исследования эффективности доксиламина ведутся и сегодня. В *табл. 2* представлены работы, значимые для клиницистов. Подробный разбор значительной части представленных исследований доступен в систематическом обзоре К.Н. Стрыгина (2018) [8].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Фармакокинетика и метаболизм доксиламина у человека отличаются от таковых у других млекопитающих, в частности крыс. Известно, что доксиламин метаболизируется ферментами CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 и выводится в большей степени с мочой. Доксиламин в терапевтических дозах считается безопасным для печени и почек. При снижении клиренса дозу препарата следует также снизить. Фармакодинамика доксиламина дозозависима, интраназальное введение не превосходит по эффективности пероральное [19–21]. По существующим оценкам, LD50 доксиламина находится в пределах 50–500 мг/кг массы тела, то есть по меньшей мере 3500 мг для взрослого человека весом 70 кг.

Судя по исследованиям, проведенным по дифенгидрамину, антигистаминные средства первого поколения служат не только субстратом, но и ингибитором CYP2D6. Это следует учитывать, рекомендуя пациенту препараты, которые задействуют этот метаболический путь: метопролол, трамадол, антипсихотические препараты, трициклические антидепрессанты, антиаритмические препараты [22, 23]. Применение доксиламина приводит к увеличению активности CYP2B, CYP3A и CYP2A, поэтому возможно опосредованное ими взаимодействие с антиаритмическими средствами, ингибиторами протеазы, нейролептиками, бета-адреноблокаторами, иммунодепрессантами и противоэпилептическими препаратами.

Также известно, что флавоноиды в составе грейпфрутового сока способны влиять на активность ферментов, участвующих в метаболизме антигистаминных средств [24]. Неизвестно, значим ли этот эффект для доксиламина, однако желательно не сочетать его прием с грейпфрутовым соком.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Доксиламин можно применять на протяжении всей беременности. Это делает его уникальным среди снотворных препаратов. По результатам крупного метаанализа, вобравшего в себя данные около 200 000 женщин, антигистаминные препараты в первом триместре беременности не повышают риск врожденных аномалий или даже оказывают протективный эффект (отношение шансов 0,76, 95% ДИ: 0,60–0,94) [25]. Во время лактации прием препарата, согласно инструкции, следует прекратить.

● **Таблица 2.** Исследования эффективности, безопасности, последействия и переносимости доксиламина
 ● **Table 2.** Doxylamine efficacy, safety, after-effect and tolerance studies

Автор	Год	n	Тип исследования	Выводы
Зарубежные клинические и доклинические исследования				
G.M. Smith и соавт. [9]	1985	2931	Двойное слепое рандомизированное	Хорошая переносимость и безопасность. Совместное применение с анальгетиком усиливает снотворный эффект
C. Hausser Hauw и соавт. [10]	1995	18	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное	Хорошая переносимость и безопасность. Отсутствует последствие. Субъективные показатели энергичности, ясности сознания, тревожности и сонливости на следующий день не отличаются от плацебо
B. Schadeck и соавт. [11]	1996	338	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое, в трех группах	Хорошая переносимость и безопасность. Эффективность доксиламина сопоставима с эффективностью золпидема
Зарубежные исследования фармакокинетики и фармакодинамики				
H. Friedman и соавт. [7]	1989	43	Сравнительное исследование клиренса в зависимости от пола и возраста	Клиренс и $T_{1/2}$ элиминации снижаются у пожилых мужчин, но не меняются у пожилых женщин.
S. Videla и соавт. [12]	2012	24	Рандомизированное простое слепое (лаборатория) перекрестное, одна доза	Хорошая переносимость и безопасность при приеме пищи, фармакокинетика не зависит от приема высококалорийной и жирной пищи
S. Videla и соавт. [13]	2013	12	Рандомизированное простое слепое (лаборатория) перекрестное, одна доза	Хорошая переносимость и безопасность при приеме натощак
Отечественные исследования эффективности и безопасности				
А.М. Вейн [14] Я.И. Левин, К.Н. Стрыгин [15]	1997, 2005	50	Открытое несравнительное	Хорошая переносимость и безопасность. Отмечено улучшение всех субъективных характеристик сна, кроме количества сновидений
Р.Я. Адаменко	2001	62	Открытое несравнительное	Хорошая переносимость и безопасность у пациентов с инсомнией на фоне гипертонической болезни и недостаточности мозгового кровообращения
А.Б. Смулевич и соавт. [16]	2006	47	Открытое несравнительное	Хорошая переносимость и безопасность. Отмечено улучшение всех субъективных характеристик сна. Эффективен при нарушениях сна средней и легкой степени выраженности, формирующихся в рамках аффективных расстройств циклотимического уровня, личностных расстройств и др.
А.А. Смирнов и соавт. [17]	2006	30	Открытое несравнительное	Хорошая переносимость и безопасность у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией
А.Ю. Мельников и соавт. [18]	2017	60	Многоцентровое сравнительное рандомизированное	Хорошая переносимость и безопасность

ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Антигистаминные средства первого поколения влияют на способность управлять транспортными средствами и точными механизмами [26]. Кроме того, в препарате Валокордин-Доксиламин содержится этанол, поэтому пациенту следует воздержаться от управления транспортным средством в утренние часы.

Как и большинство снотворных и седативных препаратов, доксиламин может усугубить синдром апноэ сна, особенно обструктивного. Терапевту следует обращать внимание на характерный габитус таких пациентов: это люди с ожирением, храпящие по ночам, с артериальной гипертонией и, порой, с дневной сонливостью и «хронической усталостью». Их желательно проконсультировать у невролога или сомнолога.

Антигистаминные средства первого поколения ассоциированы с повышенным риском падений, и, соответ-

ственно, переломов у пожилых людей [27]. Поэтому, рекомендуя доксиламин, можно оценивать этот риск хотя бы по суррогатным маркерам. Если пациенту более 65 лет и при этом за последний год произошло два или более падения, от приема доксиламина следует воздержаться. Пожилой возраст сам по себе, без падений, – не повод для отмены препарата, особенно у женщин, у которых клиренс доксиламина не снижается с годами.

Антигистаминные средства первого поколения могут влиять на когнитивные функции. Однако этот эффект показан только для хлорфенирамина и доксепина, но не для доксиламина [28], к тому же этот эффект накопительный и проявляется в результате постоянного применения в течение трех и более лет, доксиламин же применяется только эпизодически или краткосрочными курсами.

Антигистаминные средства первого поколения могут обострить течение глаукомы. Этот эффект связан с м-холиноблокирующим эффектом препарата. Доксиламин

противопоказан при закрытоугольной глаукоме. Если пациент не наблюдается у офтальмолога, следует при осмотре учитывать факторы риска глаукомы: пожилой возраст, женский пол, дальнозоркость. В некоторых случаях целесообразно проконсультировать пациента у офтальмолога.

Есть мнение, что антигистаминные средства первого поколения могут негативно влиять на сердечный ритм. Однако анализ данных фармаконадзора показал, что большая часть нарушений ритма связана с дифенгидраминами [29]. У доксиламина уровень опасности ниже. Тем не менее при выраженных нарушениях применять доксиламин следует с осторожностью.

Антигистаминные средства первого поколения, особенно дифенгидрамин и хлорфенирамин, отягощают течение заболеваний предстательной железы, нарушающих пассаж мочи [30]. В литературе нет данных именно о доксиламине, но он попадает под запрет вместе со всей своей группой.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ, ПРИВЫКАНИЕ, РИСК ЗАВИСИМОСТИ

Известно, что антигистаминные препараты первого поколения вызывают привыкание. Механизм его неизвестен. Привыкание (толерантность) к доксиламину формируется на 5–7-й день применения, и к 10–14-му дню эффективность препарата резко снижается. Эти цифры отличаются у разных пациентов, но следует всегда предупреждать, что доксиламин не следует принимать более двух недель. Чтобы избежать рикошетной инсомнии после резкой отмены, дозу препарата можно постепенно снижать, например с 22 капель до 14, а потом до 7.

Доксиламин как таковой не вызывает зависимости. Некоторые пациенты с хронической инсомнией злоупотребляют снотворными, но в этих случаях обычно имеет место инсомния, возникшая на фоне психического расстройства или под действием психологических факторов. Вместо того чтобы получить помощь психотерапевта, пациент пробует разные снотворные, постепенно к ним формируется привыкание, пациент повышает дозу или принимает несколько препаратов одновременно. Таких пациентов должен наблюдать психиатр или невролог.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Острая инсомния у молодого пациента. Пациент П., мужчина 34 лет, обратился к терапевту с жалобами на приступы сердцебиения, вялость, раздражительность. По данным физикального осмотра и ЭКГ признаков патологии нет. Со слов пациента, описанные жалобы появились в течение последнего месяца на фоне психологического стресса. Пациент, будучи отцом двоих детей, уже в течение года выплачивает ипотеку. Месяц назад компания, в которой он работал, прекратила свою деятельность, и он лишился места работы и основного источника дохода. Ему удалось быстро найти новую работу, но из-за необходимости адаптироваться к новым условиям он стал нервным и быстро устает. При опросе о качестве сна пациент отмечает, что когда он ложится спать, то долго не может

уснуть, потому что «в голове крутятся мысли о проблемах». В особенно тревожные ночи он просыпается 2–3 раза или спит, но поверхностно и по утрам не чувствует себя отдохнувшим. Чтобы поддержать работоспособность, днем он пьет по 4–5 кружек кофе и после третьей кружки отмечает «приступы сердцебиения».

Интересно, что хотя у пациента нарушен сон, он обратился к терапевту, потому что его беспокоит состояние его сердца. Многие пациенты с острыми нарушениями сна не связывают ухудшение общего состояния с некачественным сном. В данном же случае речь идет об острой инсомнии. В пользу этой гипотезы говорит наличие явного стрессового фактора и длительность – около месяца. Кофе, особенно во второй половине дня, дополнительно нарушает сон, формируя порочный круг. Пациент соответствует всем основным критериям диагностики инсомнии, изложенным в МКРС-3:

- отмечаются трудности инициации и поддержания сна;
- отмечаются усталость и дневная сонливость, неудовлетворенность качеством сна;
- у пациента есть необходимое время для сна и комфортное пространство для сна – иными словами, его проблемы связаны с внутренним состоянием;
- описанные нарушения возникают не реже трех раз в неделю;
- нет признаков других нарушений сна.

Острая инсомния является по своей сути расстройством адаптации (adjustment disorder). Если у пациента нет признаков соматического заболевания, следует восстановить его сон, купировать инсомнию. Качественный сон поможет пациенту быстрее восстановиться и адаптироваться к новой работе.

В первую очередь пациенту было рекомендовано посылно ограничить прием кофеина и не пить кофе за 4–6 часов до сна. Пациенту был назначен Валокардин-Доксиламин в дозе 1 мл (22 капли) за полчаса до сна на 7 дней. Уже после первого дня приема качество сна повысилось – пациенту потребовалось менее 10 мин, чтобы уснуть. В последующие дни прекратились ночные пробуждения. После отмены препарата негативных симптомов выявлено не было.

Острая инсомния на фоне соматического заболевания. Пациентка Л., 53 года, обратилась с жалобами на учащенное сердцебиение, ощущение, «что сердце выпрыгивает из груди», комок в горле, тревожность и подавленное настроение. Из анамнеза известно, что Л. наблюдается у эндокринолога по поводу сахарного диабета 2-го типа. Диабет был диагностирован 7 месяцев назад, и в течение пяти месяцев женщина получала пероральную сахароснижающую терапию. Целевых значений гликированного гемоглобина достичь не удалось, и два месяца назад эндокринолог инициировал инсулинотерапию. Пациентка отмечает, что волнуется и переживает из-за необходимости делать инъекции инсулина.

При опросе обращают на себя внимание и другие жалобы. По ночам пациентка часто просыпается от ощущения жара и проветривает комнату, даже зимой. Эти пробуждения возникают у нее 3–4 раза за ночь и в

последние месяцы постепенно учащаются. По поводу ощущения комка в горле обследована эндокринологом, данных о патологии щитовидной железы нет.

Нарушения сна у этой пациентки имеют смешанное происхождение. Во-первых, ей 53 года. Вопрос: «Продолжаются ли у вас менструации?» позволил узнать, что они продолжают, но с перерывами по 2–3 месяца. Следовательно, она находится в периоде перименопаузы и может страдать от климактерического синдрома. Ее жалобы на комок в горле, на то, что «сердце выпрыгивает из груди» и прочее – на самом деле маски приливов жара. Женщины с такими жалобами часто обращаются не к гинекологу, а к терапевту, неврологу и другим специалистам. Во-вторых, перевод на инсулинотерапию – явное стрессовое событие, которое усугубляет нарушения ее сна. В-третьих, сахарный диабет негативно влияет на сон, хотя его роль не стоит преувеличивать. Климактерический синдром и стресс – ведущие факторы.

Пациентке был рекомендован Валокордин-Доксилламин курсом 10 дней и далее для эпизодического применения. Женщина принимала препарат по 22–44 капли в зависимости от уровня нервного напряжения. Уже через 10 дней качество ее сна значительно улучшилось, хотя и не восстановилось полностью. Чтобы окончательно избавить пациентку от приливов, потребовалась консультация гинеколога-эндокринолога, который рекомендовал ей менопаузальную гормональную терапию. Этот метод лечения не противопоказан при диабете. В дальнейшем за счет комплексной терапии удалось нормализовать углеводный обмен и избавить пациентку от эпизодических нарушений сна. Она продолжала время от времени принимать Валокордин-Доксилламин, но только при стрессозависимом нарушении сна.

Нарушения сна у беременной женщины. Пациентка О., 32 года, направлена к терапевту акушером-гинекологом. Первая беременность была осложнена гестационной артериальной гипертензией, но в остальном протекала благополучно и завершилась родами три года назад. В данный момент пациентка беременна второй беременностью, срок 27–28 недель. При плановом осмотре было отмечено повышение артериального давления до 135/85 мм рт. ст. Белка в моче нет. Со слов пациентки, которая уже несколько дней отслеживает артериальное давление, оно повышается, если ночью у нее возникают проблемы со сном. Проблемы эти разнообразны и возникают 2–3 раза в неделю: иногда она подолгу не может уснуть, иногда у нее поверхностный сон, иногда она просыпается из-за изжоги или без явных причин.

В данном случае нарушения сна вторичны по отношению к беременности. Нарушения засыпания чаще всего возникают из-за тревожности и повышенной эмоциональности беременных. Поверхностный сон связан с повышенной концентрацией прогестерона, который в дневное время вызывает сонливость, а в ночное, за счет парадоксального активирующего эффекта, мешает глубоко уснуть.

Помимо стандартных мер, предписанных для контроля гестационной АГ, целесообразно оптимизировать качество сна пациентки. Для устранения тревожности женщина была направлена на консультацию перинатального психолога. Что же касается инсомнии, то доксиламин – единственное снотворное, разрешенное к применению во время беременности. Пациентке был назначен Валокордин-Доксиламин в дозе 1 мл (22 капли). Чтобы сократить даже теоретические риски, пациентка по рекомендации врача принимала меньшие дозы – 14 или 10 капель. Она обнаружила, что ей достаточно принимать препарат два или три раза в неделю – по потребности. На фоне эпизодического применения препарата нарушения сна перестали ее беспокоить, АГ не прогрессировала. Беременность завершилась неосложненными родами на 39-й неделе.

Акушеры-гинекологи имеют право назначать доксиламин своим подопечным, но часто перекладывают эту ответственность на терапевтов. Опрашивая женщину и принимая решение, следует учитывать два фактора. Во-первых, если беременная храпит по ночам и, со слов мужа или соседей по палате, у нее бывают остановки дыхания ночью, она может страдать от синдрома обструктивного апноэ сна. Во-вторых, если она жалуется на то, что ей мешают спать судороги икроножных мышц (крампи), то, помимо доксиламина, ей следует рекомендовать препараты магния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доксиламин (Валокордин-Доксиламин) – безопасный препарат для лечения острых нарушений сна, особенно связанных со стрессом и беременностью. И хотя его доказательная база уступает некоторым другим снотворным препаратам, накоплен значительный опыт его применения. Описанные выше свойства и особенности делают его эффективным инструментом врача-терапевта, которому в своей практике приходится регулярно сталкиваться с нарушениями сна у пациентов.



Поступила / Received 20.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2020

Принята в печать / Accepted 17.02.2020

Список литературы

1. Мельников А.Ю. Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):28–35. doi: 10.17116/jnevro201911904228.
2. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М., Вербицкий Е.В., Захаров А.В., Кельмансон И.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология*. 2016;(2):41–51. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_diagnostike_i_lecheniyu_khronicheskoy_insomnii_u_vzroslykh/
3. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование – сон. *Физиология человека*. 2013;39(6):13–23. doi: 10.7868/s0131164613060088.
4. Bakker R.A., Nicholas M.W., Smith T.T., Burstein E.S., Hacksell U., Timmerman H. et al. In vitro pharmacology of clinically used central nervous system-active drugs as inverse H(1) receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(1):172–179. doi: 10.1124/jpet.106.118869.
5. Simons F.E.R. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;351:2203–2217. doi: 10.1056/NEJMr035121.
6. Martínez-Gómez M.A., Carril-Avilés M.M., Sagrado S., Villanueva-Camañas R.M., Medina-Hernández M.J. Characterization of antihistamine-human serum protein interactions by capillary electrophoresis. *J Chromatogr A*. 2007;1147(2):261–269. doi: 10.1016/j.chroma.2007.02.054.

- Friedman H., Greenblatt DJ., Scavone J.M., Burstein E.S., Ochs H.R., Harmatz J.S., Shader R.I. Clearance of the antihistamine doxylamine. Reduced in elderly men but not in elderly women. *Clin Pharmacokinetics*. 1989;16:312–316. doi: 10.2165/00003088-198916050-00003.
- Стрыгин К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):73–82. doi: 10.17116/jnevro20181184273.
- Smith G.M., Smith P.H. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(5):549–557. doi: 10.1038/clpt.1985.87.
- Hausser Hauw C., Fleury B., Scheck F., Pello J.Y., Lebeau V. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of doxylamine in healthy volunteers. *Sem Hop*. 1995;71(23–24):742–750.
- Schadeck B., Chelly M., Amsellem D., Cohen A., Peraudeau P., Scheck F. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia. A placebo-controlled study. *Sem Hop Inf*. 1996;72(13–14):428–439.
- Videla S., Lahjou M., Guibord P., Xu Z., Tolrà C., Encina G. Food effects on the pharmacokinetics of doxylamine hydrogen succinate 25 mg film-coated tablets: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers. *Drugs in R&D*. 2012;12:217–225. doi: 10.2165/11641640-000000000-00000.
- Videla S., Cebrecos J., Lahjou M., Wagner F., Guibord P., Xu Z. Pharmacokinetic Dose Proportionality Between Two Strengths (12.5 mg and 25 mg) of Doxylamine Hydrogen Succinate Film-Coated Tablets in Fasting State: A Single-Dose, Randomized, Two-Period Crossover Study in Healthy Volunteers. *Drugs in R&D*. 2013;13:129–135. doi: 10.1007/s40268-013-0015-7.
- Вейн А.М. *Отчет об исследовании Донормила у больных инсомнией*. М.: Центр сомнологических исследований; 1997. Режим доступа: <https://www.dropbox.com/s/is2qqy2lzd91v/Wein%20report%201997.docx?dl=0>.
- Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Донормил в терапии инсомнии. *Лечение нервных болезней*. 2005;6(2):23–26. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Doksilamin_Donormil_v_lichenii_insomnii.
- Смулевич А.Б., Железнова М.В., Павлова Л.К. Применение препарата «Донормил» при лечении нарушений сна средней и легкой степени выраженности в практике психиатра. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2006;(1):12–17. Режим доступа: [https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2006/primeneniye_preparata_quot_donormil_quot_pri_lichenii_narusheniy_sna_sredney_i_legkoy_stepeni_vyrazhe/](https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2006/primeneniye_preparata_quot_donormil_quot_pri_lichenii_narusheniy_sna_sredney_i_legkoy_stepeni_vyrazhenosti_v_praktike_psihiatra)
- Смирнов А.А., Густов А.В., Желтова О.Ю. Эффективность применения донормила в лечении инсомний у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(3):56–67. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=143391>.
- Мельников А.Ю., Лаврик С.Ю., Бикбулатова Л.Ф., Рагинене И.Г., Иванова Я.А., Захаров А.В. Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии: многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):56–59. doi: 10.17116/jnevro20171174256-59.
- Allison M., Hale C. A Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Doxylamine in Subjects with Chronic Intermittent Sleep Impairment. *Drugs in R&D*. 2018;18:129–136. doi: 10.1007/s40268-018-0232-1.
- Pelser A., Müller D.G., du Plessis J., du Preez J.L., Goosen C. Comparative pharmacokinetics of single doses of doxylamine succinate following intranasal, oral and intravenous administration in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2002;23(6):239–244. doi: 10.1002/bdd.314.
- Friedman H., Greenblatt DJ. The pharmacokinetics of doxylamine: use of automated gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Clin Pharmacol*. 1985;25(6):448–451. doi: 10.1002/j.1552-4604.1985.tb02875.x.
- Hamelin B., Bouayad A., Méthot J., Jobin J., Desgagnés P., Poirier P. et al. Significant interaction between the nonprescription antihistamine diphenhydramine and the CYP2D6 substrate metoprolol in healthy men with high or low CYP2D6 activity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000;67(5):466–477. doi: 10.1067/mcp.2000.106464.
- Lessard E., Yessine M.-A., Hamelin B.A., Gauvin C., Labbé L., O'Hara G. et al. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):175–184. doi: 10.1097/00004714-200104000-00009.
- Bartra J., Valero A.L., Del Cuvillo A., Dávila I., Jáuregui I., Montoro J. et al. Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16(Suppl. 1):29–36. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol16s1/5.pdf>.
- Seto A., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol*. 1997;14(3):119–124. doi: 10.1055/s-2007-994110.
- Popescu F.D. H1 antihistamines and driving. *J Med Life*. 2008;1(3):262–268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20108503>.
- Cho H., Myung J., Suh H.S., Kang H.-Y. Antihistamine use and the risk of injurious falls or fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29:2163–2170. doi: 10.1007/s00198-018-4564-z.
- Gray S.L., Anderson M.L., Dublin S., Hanlon J.T., Hubbard R., Walker R. et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401–407. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.
- Poluzzi E., Raschi E., Godman B., Koci A., Moretti U., Kalaba M. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119551. doi: 10.1371/journal.pone.0119551.
- Zaman Huri H., Hui Xin C., Sulaiman C.Z. Drug-related problems in patients with benign prostatic hyperplasia: a cross sectional retrospective study. *PLoS One*. 2014;9(1):e86215. doi: 10.1371/journal.pone.0086215.

References

- Melnikov A.Yu. Acute Insomnia: Natural Course and Correction Modalities. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(4):28–35. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro201911904228.
- Polouektov M.G., Buzunov R.V., Averbukh V.M., Verbitskiy E.V., Zakharov A.V., Kel'manson I.A. et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Nevrologiya i revmatologiya = Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology*. 2016;(2):41–51. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2016/proekt_klinicheskikh_rekomendatsiy_po_diagnostike_i_licheniyu_khronicheskoy_insomnii_u_vzroslykh/
- Kovalzon V.M. The role of histaminergic system of the brain in the regulation of sleep-wakefulness cycle. *Phiziologiya cheloveka = Human physiology*. 2013;39(6):13–23. (In Russ.) doi: 10.7868/s0131164613060088.
- Bakker R.A., Nicholas M.W., Smith T.T., Burstein E.S., Hacksell U., Timmerman H. et al. In vitro pharmacology of clinically used central nervous system-active drugs as inverse H(1) receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322(1):172–179. doi: 10.1124/jpet.106.118869.
- Simons F.E.R. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004;351:2203–2217. doi: 10.1056/NEJMra033121.
- Martínez-Gómez M.A., Carril-Avilés M.M., Sagrado S., Villanueva-Camañas R.M., Medina-Hernández M.J. Characterization of antihistamine-human serum protein interactions by capillary electrophoresis. *J Chromatogr A*. 2007;1147(2):261–269. doi: 10.1016/j.chroma.2007.02.054.
- Friedman H., Greenblatt DJ., Scavone J.M., Burstein E.S., Ochs H.R., Harmatz J.S., Shader R.I. Clearance of the antihistamine doxylamine. Reduced in elderly men but not in elderly women. *Clin Pharmacokinetics*. 1989;16:312–316. doi: 10.2165/00003088-198916050-00003.
- Стрыгин К.Н. The Role of Central Histamine Receptor Blockers in the Treatment of Insomnia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(4):73–82. doi: 10.17116/jnevro20181184273.
- Smith G.M., Smith P.H. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(5):549–557. doi: 10.1038/clpt.1985.87.
- Hausser Hauw C., Fleury B., Scheck F., Pello J.Y., Lebeau V. Effect on sleep architecture and residual effect of a dose of 15 mg of doxylamine in healthy volunteers. *Sem Hop*. 1995;71(23–24):742–750.
- Schadeck B., Chelly M., Amsellem D., Cohen A., Peraudeau P., Scheck F. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia. A placebo-controlled study. *Sem Hop Inf*. 1996;72(13–14):428–439.
- Videla S., Lahjou M., Guibord P., Xu Z., Tolrà C., Encina G. Food effects on the pharmacokinetics of doxylamine hydrogen succinate 25 mg film-coated tablets: a single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers. *Drugs in R&D*. 2012;12:217–225. doi: 10.2165/11641640-000000000-00000.
- Videla S., Cebrecos J., Lahjou M., Wagner F., Guibord P., Xu Z. Pharmacokinetic Dose Proportionality Between Two Strengths (12.5 mg and 25 mg) of Doxylamine Hydrogen Succinate Film-Coated Tablets in Fasting State: A Single-Dose, Randomized, Two-Period Crossover Study in Healthy Volunteers. *Drugs in R&D*. 2013;13:129–135. doi: 10.1007/s40268-013-0015-7.
- Wein A.M. *Report on Donormil's study in patients with insomnia*. Moscow: Center for somnological research; 1997. (In Russ.) Available at: <https://www.dropbox.com/s/is2qqy2lzd91v/Wein%20report%201997.docx?dl=0>.
- Levin Ya.I., Strygin K.N. Donormil in therapy of insomnia. *Lechenie nervnykh boleznei = Treatment of nervous diseases*. 2005;6(2):23–26. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Doksilamin_Donormil_v_lichenii_insomnii.
- Смулевич А.Б., Железнова М.В., Павлова Л.К. The use of the drug "Donormil" in the treatment of sleep disorders of medium and mild severity in the practice of a psychiatrist. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya = Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2006;(1):12–17. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b

- ganushkina/psikhiatriya_i_psihofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-01-2006/primenenie_preparata_quot_donormil_quot_pri_lechenii_narusheniya_sredney_i_legkoy_stepeni_vyrashe/
17. Gustov A.V., Smirnov A.A., Zheltova O.Yu. Efficacy of donormyl in the treatment of insomnia in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2006;106(3):56–67. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=143391>.
 18. Melnikov A.S., Lavrik S.Yu., Bikbulatova L.F., Raginene I.G., Ivanova Ya.A., Zakharov A.V. Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(4):56–59. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro20171174256-59.
 19. Allison M., Hale C.A Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Doxylamine in Subjects with Chronic Intermittent Sleep Impairment. *Drugs in R&D*. 2018;18:129–136. doi: 10.1007/s40268-018-0232-1.
 20. Pelser A., Müller D.G., du Plessis J., du Preez J.L., Goosen C. Comparative pharmacokinetics of single doses of doxylamine succinate following intranasal, oral and intravenous administration in rats. *Biopharm Drug Dispos*. 2002;23(6):239–244. doi: 10.1002/bdd.314.
 21. Friedman H., Greenblatt DJ. The pharmacokinetics of doxylamine: use of automated gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Clin Pharmacol*. 1985;25(6):448–451. doi: 10.1002/j.1552-4604.1985.tb02875.x.
 22. Hamelin B., Bouayad A., Méthot J., Jobin J., Desgagnés P., Poirier P. et al. Significant interaction between the nonprescription antihistamine diphenhydramine and the CYP2D6 substrate metoprolol in healthy men with high or low CYP2D6 activity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2000;67(5):466–477. doi: 10.1067/mcp.2000.106464.
 23. Lessard E., Yessine M.-A., Hamelin B.A., Gauvin C., Labbé L., O'Hara G. et al. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):175–184. doi: 10.1097/00004714-200104000-00009.
 24. Bartra J., Valero A.L., Del Cuvillo A., Dávila I., Jáuregui I., Montoro J. et al. Interactions of the H1 antihistamines. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2006;16(Suppl. 1):29–36. Available at: <http://www.jiaci.org/issues/vol16s1/5.pdf>.
 25. Seto A., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol*. 1997;14(3):119–124. doi: 10.1055/s-2007-994110.
 26. Popescu F.D. H1 antihistamines and driving. *J Med Life*. 2008;1(3):262–268. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20108503>.
 27. Cho H., Myung J., Suh H.S., Kang H.-Y. Antihistamine use and the risk of injurious falls or fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018;29:2163–2170. doi: 10.1007/s00198-018-4564-z.
 28. Gray S.L., Anderson M.L., Dublin S., Hanlon J.T., Hubbard R., Walker R. et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401–407. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.
 29. Poluzzi E., Raschi E., Godman B., Koci A., Moretti U., Kalaba M. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119551. doi: 10.1371/journal.pone.0119551.
 30. Zaman Huri H., Hui Xin C., Sulaiman C.Z. Drug-related problems in patients with benign prostatic hyperplasia: a cross sectional retrospective study. *PLoS One*. 2014;9(1):e86215. doi: 10.1371/journal.pone.0086215.

Информация об авторах:

Бурчаков Денис Игоревич, к.м.н., доцент, кафедра эндокринологии, Негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа»; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3А, стр. 2; e-mail: dr.burchakov@yandex.ru

Тардов Михаил Владимирович, д.м.н., врач высшей категории, ведущий научный сотрудник, отдел сурдологии и патологии внутреннего уха, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения города Москвы»; 117152, Россия, Москва, Загородное ш., д. 18А, стр. 2; e-mail: mvtardov@rambler.ru

Information about the authors:

Denis I. Burchakov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Chair for Endocrinology, Non-State Educational Private Institution of Continuing Professional Education "Higher Medical School"; 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia; e-mail: dr.burchakov@yandex.ru

Mikhail V. Tardov, Dr. of Sci. (Med.), Physician of Superior Merit, Leading Researcher, Department of Audiology and Inner Ear Pathology, State Budgetary Institution of Health Care of the city of Moscow "Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology MI. L.I. Sverzhenskogo", Department of Health of Moscow; 18A/2 Zagorodnoe Sh., Moscow, 117152, Russia; e-mail: mvtardov@rambler.ru