

## Глава 75.3

# ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ГИПЕРСОМНИЯ

Повышенная сонливость в течение дня — довольно частая жалоба как среди молодых, так и среди пожилых пациентов. Несмотря на то, что недостаток ночного сна является основной и самой очевидной причиной подобных жалоб, необходимо помнить, что дневная сонливость может являться основной жалобой при различных соматических, неврологических и психических заболеваниях, а также при злоупотреблении и/или отмене различных ЛС. Патологическую дневную сонливость принято обозначать термином — гиперсомния [1, 2]. ЛИ гиперсомнии относятся к числу наиболее часто регистрируемых НР ЛС. Наличие ЛИ гиперсомнии имеет значительные негативные личностные и социальные последствия для пациента, включая увеличение риска дорожно-транспортных происшествий [3]. Согласно международной классификации нарушений сна 3 пересмотра ЛИ гиперсомнию выделяют в отдельную группу — гиперсомния при приеме лекарственных или других препаратов [1, 2]. ЛИ гиперсомния характеризуется увеличением продолжительности ночного сна, сонливостью в дневное время или внезапными дневными засыпаниями [2].

ЛИ гиперсомнии могут возникать как на фоне приема ЛС, вызывающих седацию, так и на фоне отмены психостимуляторов и других активирующих психотропных ЛС [4, 5]. При этом, если психостимуляторы применялись для терапии другого заболевания, сопровождающегося гиперсомнией (например, нарколепсии), диагноз ЛИ гиперсомнии не устанавливается.

Существует ряд групп ЛС, применение которых ассоциируется с развитием ЛИ гиперсомнии: бензодиазепины, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы МАО, антигистаминные препараты, нейролептики и др. (табл. 75.3.1) [4–9].

Таблица 75.3.1

Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с развитием лекарственно-индуцированной гиперсомнии [4–9]

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
<b>Снотворные препараты (гипнотики)</b>			
<b>Бензодиазепиновые (10–25%)</b>		Агонизм в отношении ГАМК-рецепторов (связываются преимущественно с $\alpha 1$ субъединицей ГАМК <sub>A</sub> -рецепторного комплекса)	В
Триазолам	Нет данных		В
Флуразепам			В
<b>Небензодиазепиновые</b>			В
Залеплон	Нет данных		В
Золпидем			В
Зопиклон		В	

Продолжение табл. 75.3.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
<b>Антидепрессанты</b>			
<b>Трициклические антидепрессанты</b>			
Амитриптиллин	20–45%	Антагонизм в отношении Н1-рецепторов, антихолинергическая активность	А
Имипрамин	5–23%		А
<b>Тетрациклические антидепрессанты</b>			
Миртазапин	10–53%	Антагонизм в отношении Н1- и 5НТ2А-рецепторов	А
Тразодон	8%	Воздействие на Н1-гистаминовые, 5НТ2А-серотониновые и на α1-адренорецепторы	А
<b>Ингибиторы МАО</b>			
Фенелзин	Нет данных	Снижение уровня норадреналина, серотонина и дофамина посредством ингибирования МАО	В
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (17%; А)</b>			
Пароксетин	2–21%	Ингибирование обратного захвата серотонина	А
Сертралин	7–13%		В
Флувоксамин	14–26%		А
Флуоксетин	5–18%		А
Эсциталопрам	4,9–36%		А
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН)</b>			
Венлафаксин	13–31%	Ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	А
Дулоксетин	12,6%		В
<b>Другие антидепрессанты</b>			
Доксепин	Нет данных	Ингибирование обратного нейронального захвата биогенных аминов (норадреналина, серотонина), блокада центральных Н1-рецепторы, холинолитическая и α1-адренолитическая активность	В

Продолжение табл. 75.3.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
<b>Антипсихотики (нейролептики)</b>			
<b>Типичные антипсихотики (нейролептики)</b>			
Галоперидол	25%	Антагонизм в отношении Н1-гистаминовых рецепторов	А
Тиоридазин	Около 25%		А
Хлорпромазин	33%		А
<b>Атипичные антипсихотики (нейролептики)</b>			
Азенапин	6–10%	Блокада Н1-гистаминовых рецепторов, агонизм в отношении серотониновых рецепторов; для кветиапина: блокада Н1-гистаминовых рецепторов и $\alpha$ 1-адренорецепторов	А
Арипипразол	42% (в дозе 15 мг); 18–25% (различные дозы)		А
Зипрасидон	16–24%		А
Кветиапин	16–31%		А
Клозапин	52%		А
Оланзапин	18–31%		А
Палиперидон	17,9%		А
Перфеназин	28%		А
Рisperидон	17–22,6%		А
<b>Противоэпилептические средства</b>			
Габапентин	5–15%	Влияние на $\alpha$ 2-дельта субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов типа N, выражающееся в уменьшении высвобождения глутамата и норадреналина в синапсах в ЦНС	В
Зонисамид	5–15%		В
Карбамазепин	5–10%		А
Ламотриджин	5%		А
Прегабалин	5–15%		В
Леветирацетам	6,3–10%	Снижение нейрональной возбудимости по различным механизмам	А
Руфинамид	12%		А
Топирамат	5–27%		А
Фенитоин	5–10%		А
<b>Дофаминергические препараты</b>			
Амантадин	14%	Не известен	В
Леводопа + карбидопа	75%	Агонизм в отношении дофаминовых рецепторов	В
Селегилин	10–32%	Снижение нейрональной возбудимости через	В

Продолжение табл. 75.3.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
		различные механизмы, агонизм в отношении дофаминовых рецепторов, ведущий к модуляции нейрональной активности	
<b>Другие ЛС</b>			
<b>Блокаторы <math>\alpha</math>1- и <math>\beta</math>-адренорецепторов</b>			
Карведилол	3–11%	Антагонизм в отношении $\alpha$ 1- и $\beta$ -адренорецепторов, супрессия выработки мелатонина	А
Лабеталол*	1–4%		А
<b>Агонисты <math>\alpha</math>2-адренорецепторов (30–75%; В)</b>			
Клонидин	Нет данных	Агонизм к $\alpha$ 2-адренорецепторам	В
Метилдопа	Нет данных		В
<b>Глюкокортикостероиды</b>			
Дексаметазон	Нет данных	Множественные эффекты на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему; снижение высвобождения кортикотропин-рилизинг гормона, который активирует голубое пятно и посредством этого симпатическую нервную систему, что и приводит к увеличению уровня бодрствования	В
<b>Антигистаминные препараты</b>			
Бромфенирамин*	10–40%	Блокирование эффекта гистамина в головном мозге (на уровне центральной нервной системы гистамин является медиатором, поддерживающим бодрствование)	А
Гидроксизин	80%		А
Лоратадин	2–9%; 30% (при применении)		Блокада H1-гистаминовых рецепторов в центральной

Окончание табл. 75.3.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
	вместе с псевдоэфедрином)	нервной системе, что снижает активность одной из главных активирующих систем – гистаминергической	
Хлорфенамин (хлорфенирамин)	40%	Блокирование эффекта гистамина в головном мозге (на уровне центральной нервной системы гистамин является медиатором, поддерживающим бодрствование)	А

*Примечания:* ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), MAO – моноаминоксидаза, CYP2D6 – cytochrome P450 2D6 (*русск.:* цитохром P450 2D6), H-рецептор – гистаминовый рецептор (*англ.:* H – histamine), 5HT2A – подсемейство серотониновых рецепторов, т.е. рецепторов, которые связываются с эндогенным нейромедиатором серотонином (5-гидрокситриптамином, *англ.:* serotonin or 5-hydroxytryptamine, 5-HT).

\* – на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ.

Уровень доказательности [7]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; В – данные одного или нескольких нерандомизированных клинических исследований, проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу «случай – контроль», метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о клиническом(-их) случае(-ях) или серии клинических случаев.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Гиперсомнии встречаются у 4–6% людей в общей популяции, а их распространенность среди лиц, имеющих другие нарушения сна, может достигать 30% [9, 10]. Гиперсомнии чаще встречаются у мужчин, возможно, в связи с более частой распространенностью у них СОАС [10]. Распространенность ЛИ гиперсомнии в целом не известна, имеются лишь данные о частоте ее развития на фоне приема отдельных ЛС (табл. 75.3.1): так, например, на фоне применения антигипертензивных препаратов центрального действия (клонидина и метилдопы) она может достигать 75%, а ламотриджина – всего 5% [4–10].

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

В патогенезе ЛИ гиперсомнии ведущее значение имеет антагонизм ЛС в отношении тех или иных активирующих нейромедиаторов (например, адреналина, норадреналина,

гистамина, аденозина, орексина), либо, наоборот, потенцирование эффектов тормозных (например, ГАМК, серотонина, дофамина) нейротрансмиттеров на уровне ЦНС [4, 5]. В частности, препараты могут проявлять антагонизм в отношении  $\alpha 1$ -адренорецепторов (и тем самым блокировать эффекты норадреналина), Н1-гистаминовых рецепторов и рецепторов ацетилхолина, результатом чего служит седация, проявляющаяся сонливостью (в качестве примера здесь можно привести класс ТЦА, а также ББ с вазодилатирующими свойствами, которые проявляют антагонизм к  $\alpha 1$ -адренорецепторам) [5]. В дополнение к подобным влияниям на нейротрансмиттеры ЛС могут реализовывать антагонизм к рецепторам серотонина (так действуют атипичные антидепрессанты с седативным эффектом – trazodon и миртазапин) и дофамина (например, антипсихотики первого поколения) [5]. Умеренно выраженная сонливость может сопровождать накопление в синаптической щели серотонина (например, при применении СИОЗС) [6]. С гиперсомнией также может ассоциироваться стимуляция  $\mu$ - и  $\kappa$ -опиодных рецепторов на фоне введения опиатов [5]. Наконец, препараты могут потенцировать эффекты тормозного нейромедиатора ГАМК: по такому механизму гиперсомния развивается при использовании бензодиазепинов, барбитуратов, гамма-гидроксибутирата (представляющего собой, по сути, метаболит ГАМК) и анксиолитиков [5].

Следует отметить, что для реализации любого (в том числе седативного) эффекта на уровне ЦНС препарат должен обладать способностью проникать через ГЭБ и, соответственно, характеризоваться высокой липофильностью [5]. Здесь иллюстрацией могут служить Н1-антигистаминные препараты. Как известно, на уровне ЦНС гистамин является медиатором, поддерживающим бодрствование [5]. И блокировать такой эффект гистамина в головном мозге способны лишь Н1-антигистаминные препараты с высокой липофильностью (представлены ЛС первого поколения внутри класса – хлорфенамин (хлорфенирамин), дифенгидрамин, гидроксизин), которые и вызывают седацию и сонливость, тогда как у препаратов второго поколения, имеющих меньшую липофильность (биластин, эбастин, фексофенадин), такой эффект существенно менее выражен [5].

Также необходимо подчеркнуть, что проблема гиперсомнии (в том числе ЛИ генеза) тесным образом взаимосвязана с инсомнией (также включая ее ЛИ вариант), поскольку очевидным фактом является возникновение у пациента дневной сонливости в ситуации, когда отсутствует полноценный ночной сон, представляющий собой первоочередной фактор отдыха и восстановления работоспособности, прежде всего в контексте функционирования нервной системы [11].

Следует также отметить, что прекращение приема любого ЛС или вещества, которое обладает стимулирующими (возбуждающими) центральными эффектами (например, ксантинов, кофеина, тироксина, симпатомиметиков, психоактивных субстанций – кокаина, амфетаминов) может также сопровождаться возникновением рикошетной гиперсомнии [11].

## ФАКТОРЫ РИСКА

Факторы риска ЛИ гиперсомнии не достаточно изучены [9]. Однако, как и при многих других ЛИ заболеваниях и синдромах, к ним можно отнести пожилой и старческий возраст пациента, нарушение метаболизма ЛС в печени у пациентов с заболеваниями печени, нарушенное выведение ЛС у пациентов с болезнями почек, фармакокинетические свойства самих ЛС, позволяющие проникать через ГЭБ, концентрацию ЛС в сыворотке крови, разовые и суточные дозы ЛС, способ и кратность введения ЛС [7–9].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

### Клиническая картина

Клинические проявления ЛИ гиперсомнии не отличаются от таковых при гиперсомнии в целом. Основным ее признаком является периодическая или постоянная дневная сонливость при большой продолжительности ночного сна [7–9, 12]. Зачастую гиперсомния сопровождается увеличением длительности ночного сна до 12–14 часов [12]. Характерно затрудненное пробуждение, невозможность встать по будильнику, увеличение времени перехода от сна к бодрствованию [12]. Некоторое время после просыпания пациенты с гиперсомнией могут оставаться заторможенными и не совсем проснувшимися, при этом их состояние напоминает опьянение, за что данный симптом и получил название «опьянение сном» [12].

Дневная сонливость может иметь постоянный или приступообразный характер [12]. Она снижает концентрацию внимания и работоспособность, мешает полноценно вести трудовую деятельность, затрудняет нормальный жизненный ритм и вынуждает пациентов делать перерывы на дневной сон [12]. В некоторых случаях после дневного сна пациенты отмечают облегчение, но чаще состояние сонливости сохраняется даже после продолжительного или неоднократного дневного сна [12].

### Диагностика

Для скрининга дневной сонливости может быть использована Эпвортская шкала сонливости [13]. Объективным методом оценки дневной сонливости является множественный тест латентности сна (тест множественных засыпаний, множественный тест латенции сна). При подозрении на наличие сопутствующих нарушений сна (например, СОАС) может быть показано проведение полисомнографии [14].

Критериями постановки диагноза ЛИ гиперсомнии являются (необходимо наличие всех критериев) [2]:

1. Ежедневные периоды непреодолимой сонливости или дневного сна в течение не менее 3 мес.
2. Дневная сонливость развивается как следствие приема лекарственных или иных препаратов либо активирующих препаратов или субстанций.
3. Симптомы не объясняются наличием другого нелеченного расстройства сна, соматическим или неврологическим заболеванием либо психическим расстройством.

Специфических шкал для диагностики именно ЛИ гиперсомнии не существует, соответственно необходим тщательный сбор фармакологического анамнеза пациента и анализ всех принимаемых им лекарственных препаратов согласно специальному алгоритму (см. главу 3, том I настоящей монографии) [7, 15]. Для определения причинно-следственных связей между приемом ЛС и развитием гиперсомнии рекомендуется использовать шкалу Наранжо (представлена в главе 3, том I настоящей монографии) [15, 16].

### Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз следует проводить с гиперсомнией, возникшей вследствие других причин [1, 2, 4, 5, 10, 12]: посттравматической гиперсомнией (функциональ-

ные нарушения ЦНС, возникающие после перенесенной черепно-мозговой травмы), гиперсомнией вследствие органического поражения головного мозга (внутричерепная опухоль, абсцесс головного мозга, внутричерепная гематома, инфекционные заболевания (нейросифилис, менингит, энцефалит), сосудистые нарушения (ГИ, ИИ, хроническая ишемия головного мозга)), гиперсомнией как проявления нарколепсии, катаплексии, гиперсомнией в рамках психических расстройств (неврастении, истерии, шизофрении), соматических заболеваний (гипотиреоз, СД, ХСН, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность). Гиперсомния может возникать и у здоровых людей после длительного недосыпания, физического и психического переутомления, перенесенного стресса [1, 2, 4, 5, 10, 12].

## ЛЕЧЕНИЕ

При возникновении ЛИ гиперсомнии наиболее целесообразным является отмена вызвавшего ее ЛС [4, 5, 7–9]. При отмене седативных ЛС (например, бензодиазепиновых гипнотиков, ТЦА) оптимальной стратегией будет постепенная контролируемая отмена [4, 5, 7–9]. Для предотвращения или ослабления синдрома отмены возможна замена препарата, вызвавшего ЛИ гиперсомнию, на ЛС из другой группы с менее выраженным седативным эффектом [2]. У пациентов с эпилепсией, получающих противосудорожные препараты, может быть целесообразным мониторинг концентрации препарата в крови. У пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, снижение дозы леводопы позволяет иногда устранять ЛИ гиперсомнию [17]. В случае выявления и отмены ЛС, вызвавшего ЛИ гиперсомнию, прогноз является благоприятным [4, 5, 9].

## ПРОФИЛАКТИКА

Как и в случае других ЛИ симптомов, синдромом и заболеваний главным направлением профилактики ЛИ гиперсомнии является отказ от назначения ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ гиперсомнии [7, 8]. Если же это по каким-то причинам невозможно следует рассмотреть вариант их назначения в минимально эффективных дозах [7, 8].

Пациенты, которым назначаются препараты, применение которых ассоциировано с развитием ЛИ гиперсомнии, должны быть проинформированы о необходимости связаться с лечащим врачом, в случае появления на фоне их приема дневной сонливости и снижения работоспособности, ассоциированной с данным симптомом [7, 8]. Также пациента следует предупредить, что перед назначением любых других ЛС для лечения острых и хронических заболеваний, а также перед применением БАДов и лекарственных трав, он должен проконсультироваться с лечащим врачом или с клиническим фармакологом на предмет отсутствия возможных нежелательных лекарственных взаимодействий, которые могут увеличить риск развития ЛИ гиперсомнии [7, 8]. Кроме того, пациент должен быть проинструктирован о недопустимости повышения дозы назначенных ему ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ гиперсомнии, без предварительной консультации со своим лечащим врачом [7, 8].



## ОТДЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАНО С РАЗВИТИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРСОМНИИ

### Снотворные средства

Бензодиазепиновые и, в меньшей степени, небензодиазепиновые снотворные средства (**Z-препараты**) могут приводить к развитию ЛИ гиперсомнии [4, 5, 7–9, 18]. Хотя Z-препараты обладают менее выраженным седативным эффектом, по сравнению с бензодиазепинами, имеются данные о развитии ЛИ гиперсомнии на фоне их приема, особенно при применении высоких доз *золтидема* (70–390 мг) [18].

Также следует учитывать, что бензодиазепиновые снотворные препараты могут усиливать симптомы различных расстройств движений во сне (например, синдрома периодических движений конечностей), приводя таким образом к сонливости в дневное время [19].

### Антидепрессанты

Наиболее часто ЛИ гиперсомния встречается на фоне приема седативных антидепрессантов: трициклических (*амитриптилин* [20], *имипрамин* [21]) и тетрациклических (*тразадон* [22], *миртазапин* [23]). Так, по данным Кокрейновского обзора [20] риск нарушений сна (включая ЛИ гиперсомнию) на фоне применения amitriptyline в 5,5 раз выше, по сравнению с плацебо. В связи с седативным эффектом данных ЛС их довольно часто используют для лечения инсомнии, однако следует помнить, что они обладают достаточно длительным периодом полувыведения (около 7–30 часов) и, соответственно, могут приводить к ЛИ гиперсомнии в дневное время [24].

Реже ЛИ гиперсомнию вызывают СИОЗС (*пароксетин*, *флуоксетин* и др.) и СИОЗСиН (например, *венлафаксин*, *дулоксетин*) [23–25]. Подобные НР чаще встречаются у пожилых пациентов [25].

### Антипсихотики

Патофизиологический механизм развития ЛИ гиперсомнии на фоне применения антипсихотиков наиболее вероятно связан не с влиянием на дофаминовые D2-рецепторы, а с антагонизмом к гистаминовым,  $\alpha$ 1-адренергическим или 5HT2-серотониновым рецепторам [24]. Среди антипсихотиков наибольшим седативным эффектом обладает *клозапин* [26]. К ЛС с умеренной выраженностью седативного эффекта относят *кветиапин*, *оланзапин* и *хлорпромазин*, а наименьшим седативным эффектом обладают рисперидон, галоперидол, арипипразол и ziprasidon [26]. С другой стороны, в исследовании Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) [27] не было выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости ЛИ гиперсомнии среди пациентов, получавших оланзапин, кветиапин, *рисперидон*, *перфеназин* или ziprasidon.

### Противоэпилептические средства

Дневная сонливость является одним из наиболее распространенных НР противоэпилептических препаратов [7–9, 24]. Развитие ЛИ гиперсомнии на фоне применения про-

тивоэпилептических ЛС, вызывающих блокаду натриевых каналов (например, *карбамазепин*, *фенитоин*), встречается не так часто, как при применении *барбитуратов* [7–9, 24]. Кроме того, многие противоэпилептические средства обладают несколькими механизмами действия, которые могут обуславливать развитие ЛИ гиперсомнии на фоне их применения [7–9, 24]. Вероятность развития ЛИ гиперсомнии при применении противоэпилептических средств также может зависеть от дозы ЛС, скорости ее титрации и количества применяемых препаратов [7–9, 24]. Так, ЛИ гиперсомния встречалась статистически значимо чаще при применении *руфинамида* в дозе 1600 мг/сут [28], *топирамата* – в дозах 400–1000 мг/сут [29]. При анализе данных 6 РКИ [30] ЛИ гиперсомния была вторым по частоте встречаемости нежелательным явлением при применении *топирамата*, а при добавлении к терапии второго противоэпилептического средства выходила на первое место. В то же время, при монотерапии топираматом, особенно при его низкой стартовой дозе (50 мг/сут) и медленной титрации (50 мг/нед.), частота развития топирамат-индуцированной гиперсомнии была ниже [31].

Также следует помнить о том, что дневная сонливость у пациентов с эпилепсией, получающих противоэпилептические препараты, может быть связана с ночными эпилептическими приступами, несоблюдением правил гигиены сна и наличием сопутствующих нарушений сна (например, СОАС или синдрома беспокойных ног) [7–9, 24].

## Дофаминергические лекарственные средства

Прием **агонистов дофаминовых рецепторов** рассматривается в качестве одной из причин развития гиперсомнии у пациентов с болезнью Паркинсона [32]. Однако следует помнить о том, что механизм развития дневной сонливости при болезни Паркинсона гораздо более сложен и включает в себя дегенерацию различных структур, необходимых для нормального поддержания цикла сон – бодрствования, а также тот факт, что до 80% пациентов имеют различные сопутствующие нарушения сна [17].

ЛИ гиперсомния при приеме дофаминергических ЛС, чаще проявляется в процессе титрования дозы, а на фоне приема стабильной дозы может уменьшаться. Агонисты дофаминовых рецепторов чаще вызывают приступы дневной сонливости при их комбинации с препаратом *леводопа* [17].

## Другие лекарственные средства

ЛИ гиперсомния наиболее часто развивается у пациентов, получающих **агонисты  $\alpha 2$ -рецепторов центрального действия** (*клонидин* и *метилдопа*) [4, 5, 7–9, 33]. Кроме того, **ББ**, которые обладают **дополнительным  $\alpha 1$ -блокирующим действием** (*карведилол* и *лабеталол*, последний не зарегистрирован в РФ на момент подготовки материала), также способны вызывать ЛИ гиперсомнии [4, 5, 7–9, 33].

Имеются данные о развитии как ЛИ гиперсомнии, так и ЛИ инсомнии у детей, получавших **дексаметазон** в высоких дозах [34].

Сообщалось, что частота субъективно отмечаемой сонливости при применении **антигистаминных препаратов первого поколения** варьирует от 40% на фоне приема *хлорфенамина* (*хлорфенирамина*) или *бромфенирамина* до 80% – на фоне приема *идроксизина* [35].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Sateia M.* International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications / M. Sateia // Chest. – 2014;146(5):1387–94.
2. *Полуэктов М.Г.* Диагностика и лечение расстройств сна // Москва, 2016. – сс.193–7.
3. *Gupta R.* Hypersomnolence and Traffic Safety / R. Gupta, S. Pandi-Perumal, A. Almeneessier, A. BaHamam // Sleep Medicine Clinics. – 2017;12(3):489–99.
4. *Pagel J.* Drug-Induced Hypersomnolence / J. Pagel // Sleep medicine clinics. – 2017;12(3):383–93.
5. *Van Gastel A.* Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness / A. Van Gastel // Sleep medicine clinics. – 2018;13(2):147–59.
6. *Pagel J.* Primary Care Sleep Medicine: A Practical Guide / J. Pagel, S. Pandi-Perumal // Springer, 2014.
7. *Tisdale J.* Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda / J. Tisdale, D. Miller // American Society of Health-System Pharmacists, 2018. – 1399 p.
8. *Jain K.* Drug-induced Neurological Disorders / K. Jain // Fourth Edition. Springer Nature Switzerland AG, 2021. – 604 p.
9. *Остроумова Т.М.* Лекарственно-индуцированная гиперсомния / Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, А.В. Филиппова, Т.Ф. Гусева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021;13(2):117–22.
10. *Dauvilliers Y.* Hypersomnia / Y. Dauvilliers, A. Buguet Dialogues // Clin Neurosci. – 2005;7(4):347–56.
11. *Novak M.* Drug-induced sleep disturbances. Focus on nonpsychotropic medications / M. Novak, C. Shapiro // Drug Saf. – 1997;16(2):133–49.
12. Электронный ресурс. Доступно по ссылке: [https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija\\_neurology/hypersomnia](https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/zabolevanija_neurology/hypersomnia) (дата обращения: 30.12.2022).
13. *Johns M.* A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M. Johns // Sleep. – 1991;14(6):540–5.
14. *Gros P.* Overview of Sleep and Circadian Rhythm Disorders in Parkinson Disease / P. Gros, A. Videnovic // Clin Geriatr Med. – 2020;36(1):119–30.
15. *Сычев Д.А.* Лекарственно-индуцированные заболевания. Том I: Монография / Под ред. Д.А. Сычева, О.Д. Остроумовой. – М.: Прометей, 2022. – 540 с.
16. *Naranjo C.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C. Naranjo, U. Busto, E. Sellers [et al.] // Greenblatt Clin Pharmacol. – 1981;30(2):239–45.
17. *Левин О.С.* Нарушения сна при болезни Паркинсона / О.С. Левин, Е.А. Ляшенко // Фарматека. – 2014;10(3):12–9.
18. *Holm K.* Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia / K. Holm, K. Goa // Drugs. – 2000;59(4):865–89.
19. *Drakatos P.* NREM parasomnias: a treatment approach based upon a retrospective case series of 512 patients / Drakatos, L. Marples, R. Muza [et al.] // Sleep Medicine. – 2019;53:181–8. Erratum in: Sleep Med. – 2020;65:186.
20. *Leucht C.* Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder / C. Leucht, M. Huhn, S. Leucht // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2012;12:CD009138.
21. *Katona C.* A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia / C. Katona, B. Hunter, J. Bray // International Journal of Geriatric Psychiatry. – 1998;13(2):100–8.
22. *Fagiolini A.* A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder / A. Fagiolini, U. Albert, L. Ferrando [et al.] // Int Clin Psychopharmacol. – 2020;35(3):137–46.
23. *Rizo C.* A rapid, Web-based method for obtaining patient views on effects and side-effects of antidepressants / Rizo, A. Deshpande, A. Ing, N. Seeman // Journal of Affective Disorders. – 2011;130(1–2):290–3.
24. *Schweitzer P.* Hypersomnia due to Medication or Substance / P. Schweitzer, K. Griffin // In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier, 2017.

25. *Crocco E.* Pharmacological Management of Anxiety Disorders in the Elderly / E. Crocco, C. Cruz-Ortiz, K. Camfield // *Curr Treat Options Psych.* – 2017;4(1):33–46.
26. *Miller D.* Atypical Antipsychotics: Sleep, Sedation, and Efficacy. *Prim Care Companion / D. Miller* // *J Clin Psychiatry.* – 2004;6(Suppl 2):3.
27. *Lieberman J.* Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia / J. Lieberman, T. Stroup, J. McEvoy [et al.] // *N Engl J Med.* – 2005;353(12):1209–23.
28. *Elger C.* A 24-week multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-ranging study of rufinamide in adults and adolescents with inadequately controlled partial seizures / C. Elger, H. Stefan, A. Mann [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2010;88(2–3):255–63.
29. *Bonanni E.* Daytime Sleepiness in Epilepsy Patients Receiving Topiramate Monotherapy / E. Bonanni, R. Galli, M. Maestri [et al.] // *Epilepsia.* – 2004;45(4):333–7.
30. *Reife R.* Topiramate as Add-On Therapy: Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults / R. Reife, G. Pledger, S. Wu // *Epilepsia.* – 2000;41(1):66–71.
31. *Biton V.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures / V. Biton, G. Krauss, B. Vasquez-Santana [et al.] // *Epilepsia.* – 2011;52(2):234–42.
32. *Нодель М.Р.* Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона / М.Р. Нодель // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2016;8(4):45–50.
33. *Schweitzer P.* Drugs that disturb sleep and wakefulness. In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., editors. *Principles and practice of sleep medicine.* 6th edition / P. Schweitzer, A. Randazzo // Philadelphia: Elsevier., 2017. – PP. 480–98.
34. *Rosen G.* The effects of Dexamethasone on sleep in young children with Acute Lymphoblastic Leukemia / G. Rosen, A. Harris, M. Liu [et al.] // *Sleep Med.* – 2015;16(4):503–9.
35. *Druce H.M.* Brompheniramine, loratadine, and placebo in allergic rhinitis: a placebo-controlled comparative clinical trial / H.M. Druce, W.R. Thoden, P. Mure [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 1998;38(4):382–9.