

## Глава 75.5

# ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ НОЧНЫЕ КОШМАРЫ

Согласно классификации нарушений сна 3 пересмотра (International Classification of Sleep Disorders-Third Edition, ICSD-3) ночные кошмары относят к группе парасомний, связанных с быстрым сном [1]. Ночные кошмары характеризуются наличием повторяющихся неприятных сновидений, которые представляют собой проявление интенсивной психической деятельности в фазу быстрого сна [2].

Ночные кошмары чаще встречаются в детском возрасте (60–75% популяции) [2], однако их распространенность в общей популяции достигает 4% [1]. До 85% пациентов имеют один ночной кошмар в течение года, 8–29% – ежемесячные ночные кошмары, а 2–6% – еженедельные ночные кошмары [3]. В кросс-секционном популяционном исследовании FINRISK Study [4] (13 922 участника (6515 мужчин и 7407 женщин) в возрасте 25–74 лет) ночные кошмары чаще встречались у женщин по сравнению с мужчинами (4,8% и 2,9% соответственно;  $p < 0,001$ ), однако распространенность ночных кошмаров с возрастом увеличивалась у мужчин ( $p < 0,001$ ), но не у женщин.

Ночные кошмары могут быть как идиопатическими, так и быть вызваны посттравматическим стрессовым расстройством, психическими заболеваниями, тревожными и депрессивными расстройствами, а также возникать на фоне приема или отмены ряда препаратов, в таком варианте их называют ЛИ ночные кошмары [5, 6]. ЛС, применение которых ассоциировано с возникновением ЛИ ночных кошмаров, их частота, патофизиологические механизмы развития, а также уровень доказательности суммированы в таблице 75.5.1 [7–135].

Таблица 75.5.1

Лекарственные средства, применение которых ассоциировано с возникновением лекарственно-индуцированных ночных кошмаров [7–135]

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
<b>Ингибиторы ацетилхолинэстеразы</b>			
Галантамин	Нет данных	Холинергическое действие	В
Донепезил	Нет данных		В
Ривастигмин	Нет данных		В
Такрин	Нет данных		В

Продолжение табл. 75.5.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
<b>Антидепрессанты</b>			
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</b>			
Пароксетин	4%	Влияние на серотонинергическую систему	В
Сертралин	Нет данных		В
Флуоксетин	1–5%		С
Циталопрам	Нет данных		С
<b>Ингибиторы МАО</b>			
Фенелзин*	Нет данных	Точно не известен; возможно, благодаря тому, что фенелзин метаболизируется до фенэтиламина, который действует как высвобождающий агент норадреналина и дофамина	С
<b>Трициклические антидепрессанты</b>			
Имипрамин	Нет данных	Влияние на серотонинергическую систему и норэпинефрин	С
Тримипрамин	Нет данных		С
<b>Другие антидепрессанты</b>			
Бупропион	Нет данных	Не известен	С
Венлафаксин	Нет данных	Влияние на серотонинергическую и норадренергическую системы	В
Миртазапин	Нет данных	Не известен	С
<b>Дофаминомиметики</b>			
Амантадин	5%	Дофаминергическое действие	В
Каберголин	Нет данных		В
Леводопа	Нет данных		В
Ропинирол	3%		В
Селегилин	Нет данных		В
<b>Противоэпилептические препараты</b>			
Вальпроевая кислота	Нет данных	Воздействие на рецепторы ГАМК	С
Габапентин	Нет данных		С
Ламотриджин	Нет данных		С
Топирамат	Нет данных		С
Этосуксимид	Нет данных		С
<b>Производные амфетамина</b>			
Фенметразин*	Нет данных	Норадренергическое и серотонинергическое действие	С
Фенфлурамин	Нет данных		С

Продолжение табл. 75.5.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
<b>Снотворные препараты</b>			
Диазепам	Нет данных	Воздействие на рецепторы ГАМК	В
Зопиклон	0,49%		В
Мидазолам	Нет данных	Не известен	В
Нитразепам	Нет данных	Воздействие на рецепторы ГАМК	С
Флунитразепам	Нет данных		В
<b>β-блокаторы</b>			
Атенолол	Нет данных	Все β-блокаторы: снижение ночной секреции мелатонина, уменьшение процента представленности фазы быстрого сна; липофильные β-блокаторы: блокирование β2-адренорецепторов и/или 5-НТ (5-гидрокситриптаминовых или серотониновых) рецепторов в ЦНС	В
Бетаксолол	Нет данных		С
Бисопролол	Нет данных		С
Лабеталол*	Нет данных		В
Метопролол	Нет данных		С
Оксспренолол	Нет данных		В
Пропранолол	Нет данных		В
<b>Блокаторы РААС</b>			
Валсартан	Нет данных	Не известен	С
Квинаприл	Нет данных		В
Лизиноприл	Нет данных		С
Периндоприл	Нет данных		С
Эналаприл	0,5–1%		В
<b>Статины</b>			
Аторвастатин	Нет данных	Не известен	С
<b>Антиаритмические средства</b>			
Амиодарон	10%	Не известен	В
<b>Антибиотики</b>			
Флероксацин*	Нет данных	Окисдательный стресс	В
Ципрофлоксацин	Нет данных		С
Эритромицин	Нет данных	Не известен	С
<b>Противовирусные препараты</b>			
Ганцикловир	Нет данных	Не известен	С
<b>Антиретровирусные препараты</b>			
Абакавир	Нет данных	Не известен	С
Ралтегравир	2,5%		В
Тенофовир	Нет данных		С
Эфавиренз	Нет данных		В

Окончание табл. 75.5.1

Группа ЛС/ЛС	Частота	Механизм(-ы)	Уровень доказательности
<b>Анальгетики</b>			
Кетамин	2,4%	Блокада NMDA-рецепторов, увеличение концентрации ацетилхолина	А
Морфин	0,2–7%	Блокада NMDA-рецепторов, генетические вариации генов MDR1 и катехол-О-метилтрансферазы	В
Напроксен	Нет данных	Не известен	С
Оксикодон	Нет данных	Блокада NMDA-рецепторов	В
Трамадол	Нет данных		А
Фентанил	Нет данных		С
<b>Глюкокортикостероиды</b>			
Дексаметазон	Нет данных	Снижение секреции мелатонина	С
Метилпреднизолон	Нет данных		С
Преднизолон	Нет данных		С
<b>Другие ЛС</b>			
Варениклин	1–22,7%	Не известен	А
Мефлохин	59%	Ингибирование ацетилхолинэстеразы; ингибирование хлорных и калиевых каналов; взаимодействие с рецепторами к аденозину и дофамину; дестабилизация гомеостаза кальция; оксидативный стресс	В
Монтелукаст	Нет данных	Не известен	С
<p><i>Примечания:</i> ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, ЛС – лекарственное(-ые) средство(-а), MAO – моноаминоксидаза, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ЦНС – центральная нервная система, NMDA – N-methyl-D-aspartate (<i>русск.:</i> N-метил-D-аспартат), MDR – multidrug-resistance (<i>русск.:</i> множественная лекарственная устойчивость).</p> <p>* – на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ.</p> <p>Уровень доказательности [12]: 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», мета-анализов и/или постмаркетинговых исследований; С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о клиническом(-их) случае(-ях) или серии клинических случаев.</p>			

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность ЛИ ночных кошмаров в целом в настоящее время не известна, т.к. данная проблема находится на стадии изучения. В отдельных исследованиях изучалась частота их развития на фоне применения отдельных ЛС. Наибольшая частота возникновения ЛИ ночных кошмаров выявлена при назначении противомаларийного препарата мефлохина (почти до 60% случаев) [115], ЛС для лечения никотиновой зависимости варениклина (до 23% случаев) [124, 126–128], антиаритмического препарата амиодарона (10%) [113], опиоида морфина (до 7% случаев) [84–86]. Возникновение ночных кошмаров на фоне применения многих других ЛС зафиксировано в виде описания единичных клинических случаев, опубликованных в литературе или имеющихся в соответствующих базах данных фармаконадзора (спонтанные сообщения), поэтому определение частоты их развития в настоящее время не представляется возможным. Частота возникновения ЛИ ночных кошмаров на фоне приема отдельных ЛС представлена в таблице 75.5.1.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

ЛС, влияющие на адренергическую, дофаминергическую и холинергическую передачу, играют важную роль в формировании ночных кошмаров, поскольку данные нейротрансмиттеры могут участвовать в модуляции фаз сна [10].

**Ацетилхолин.** Ацетилхолин является нейромодулятором, влияющим на быстрый сон [136, 137]. Холинергические агонисты обладают способностью увеличивать быстрый сон, тогда как антагонисты – уменьшать [138]. Достаточно большое количество ЛС обладает антихолинергической активностью, в том числе и ингибиторы ацетилхолинэстеразы, которые широко применяются в терапии болезни Альцгеймера [139, 140].

**Норэпинефрин.** На фоне приема антигипертензивных препаратов, влияющих на рецепторы к норэпинефрину (например, ББ), ночные кошмары встречались в 34% случаев [10]. Патопфизиологический механизм возникновения ночных кошмаров, ассоциированных с применением ББ не изучен. Считается, что липофильные ББ (метопролол и пропранолол) могут проникать через ГЭБ и блокировать  $\beta$ 2-адренорецепторы и/или 5-гидрокситриптаминовые (5-НТ) рецепторы в ЦНС [141], однако гидрофильные ББ (атенолол) также могут вызвать ночные кошмары [141]. ББ также обладают способностью снижать ночную секрецию мелатонина [142] и сокращать процент REM-сна [143].

**Дофамин.** Стимуляция дофаминовых рецепторов часто приводит к возникновению ночных кошмаров. Использование препаратов, применяемых для лечения болезни Паркинсона, может привести к различным нарушениям сна, в том числе и к возникновению ночных кошмаров [10, 144].

**Серотонин.** Серотонин также вовлечен в цикл сон – бодрствование: его активность максимальна в период бодрствования и минимальна во время сна. В частности, во время NREM-сна концентрация серотонина снижается и достигает своего минимума в период REM-сна [136]. Например, СИОЗС могут вызывать ночные кошмары [10], хотя некоторые из них (например, флувоксамин), напротив, используют для лечения ночных кошмаров [150].

**Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК).** Помимо антидепрессантов, ингибирующим влиянием на быстрый сон обладают следующие препараты [10]: барбитураты, бензодиазепины, небензодиазепиновые снотворные средства и симпатомиметики. Ряд авторов полагает, что патопфизиологический механизм возникновения ночных кошмаров на фоне их применения связан с влиянием на рецепторы ГАМК [10].

## ФАКТОРЫ РИСКА

К факторами риска развития ночных кошмаров во взрослом возрасте относятся женский пол, инсомния, тревожные расстройства и депрессия, частые головные боли, вечерний хронотип у женщин («совы»), сниженный ответ кортизола на пробуждение у женщин [4, 146, 147]. Также, в небольшом исследовании [148] (15 пациентов с ночными кошмарами (13 женщин, 2 мужчин, средний возраст  $31,5 \pm 6,2$  лет) и 15 здоровых добровольцев (13 женщин, 2 мужчин, средний возраст  $29,6 \pm 3,5$  лет) у пациентов с ночными кошмарами были ниже уровни триглицеридов ( $122,8 \pm 71,7$  и  $162,4 \pm 8,8$  мг/дл соответственно,  $p=0,007$ ), общего холестерина ( $162,5 \pm 10,8$  и  $194,3 \pm 28,8$  мг/дл соответственно,  $p=0,017$ ) и ЛПНП ( $88,8 \pm 15,2$  и  $121,4 \pm 25,1$  мг/дл соответственно,  $p=0,006$ ).

Специфические факторы риска развития ЛИ ночных кошмаров в настоящее время не известны и продолжают изучаться.

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

### Клиническая картина

Сновидения ужасающего характера чаще возникают во второй половине ночи, ближе ко времени естественного пробуждения [149]. Они всегда содержат сюжет, сложность и продолжительность которого значительно колеблются. В центре событий находится сновидец, он же является главным персонажем [149]. Большинство людей, страдающих ночными кошмарами, видят происходящее во сне от собственного лица [149].

Начало сновидения сопровождается чувством тревоги, психологического дискомфорта, даже если сам сюжет нейтрален [149]. На уровне вегетативных функций наблюдается учащение сердцебиения [149]. По мере развития событий в сновидении появляются действия, угрожающие здоровью и жизни сновидца: начинается преследование, попытки насилия, убийства [149]. Это сопровождается быстрыми мелкими движениями глазных яблок, изменением дыхания. Крупные скелетные мышцы остаются расслабленными [149].

Ночные кошмары завершаются нарастанием до предела негативной эмоции и пробуждением [149]. Человек переживает во сне панику и ужас. Сюжет соответствует эмоциям: происходит убийство сновидца, смерть как результат несчастного случая [149]. Многие люди просыпаются в моменты падений с высоты, после выстрелов из оружия, при прямой атаке противника. После пробуждения они быстро понимают, что все произошедшее – сон [149].

### Диагностика

Критериями постановки диагноза ночных кошмаров являются [1, 2]:

- А. Повторяющиеся эпизоды продолжительных, очень неприятных и хорошо запоминающихся сновидений, которые обычно связаны с угрозой жизни, здоровью или физической целостности человека.
- В. При пробуждении из неприятного сновидения пациент быстро приходит в состояние нормального сна.
- С. Содержание сновидений или расстройства сна, сопровождающееся пробуждением из такого сновидения, вызывают клинически значимое нарушение социальной, профес-

сиональной или других важных областей жизни человека, что подтверждается наличием одного из следующих проявлений [1, 2]:

1. Расстройство настроения (сохранение ночных впечатлений, тревога, дисфория).
2. Боязнь спать (тревога при укладывании, боязнь сна или кошмаров).
3. Нарушение когнитивных функций (повторяющиеся образы из сновидения, нарушения концентрации внимания или памяти).
4. Негативное воздействие на жизнь окружающих (ночное беспокойство).
5. Проблемы поведения (сопротивление укладыванию, боязнь темноты).
6. Дневная сонливость.
7. Чувство усталости или нехватки энергии.
8. Нарушение производственной или учебной деятельности.
9. Нарушение межличностного/социального взаимодействия.

Стандартизированные шкалы разработаны в основном для пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, например, используется шкала для клинической диагностики посттравматических стрессовых расстройств (*англ.*: Clinician Administered PTSD Scale, CAPS) и ее модификации [145]. Также применяют симптоматический опросник (*англ.*: Symptom Checklist-90, SCL-90) [145]. Специфических шкал для диагностики ЛИ ночных кошмаров не существует, соответственно необходим тщательный сбор анамнеза пациента и анализ всех принимаемых им лекарственных препаратов, для этой цели рекомендуется воспользоваться специальным алгоритмом для сбора фармакологического анамнеза (детально представлен в главе 3, том I настоящей монографии) [150].

Для диагностики именно ЛИ генеза ночных кошмаров основополагающим моментом является установление временной связи возникновения ночных кошмаров с приемом конкретного ЛС [7, 150], с этой целью можно воспользоваться шкалой (алгоритмом) Наранжо (подробно представлен в главе 3, том I настоящей монографии) [150, 151].

Также необходима оценка эмоционального состояния пациента [8].

## Дифференциальная диагностика

Одна из главных задач дифференциальной диагностики – различить ночные кошмары и ночные ужасы [149]. Последние проявляются через 1–4 часа после засыпания, в фазе глубокого медленного сна, когда сновидений практически нет [149]. Пробуждение сопровождается резкими движениями, вскрикиваниями. Ярко выражены вегетативные симптомы (дрожь, тошнота, потоотделение). Некоторое время сохраняется дезориентировка, пациент находится в состоянии шока [149]. Также должны быть исключены/выявлены, другие факторы, которые ассоциируются с появлением ночных кошмаров – прием алкоголя, обильный прием пищи, особенно жирной и острой еды, продуктов, содержащих большое количество химических добавок, повышение температуры тела, гипогликемии [149].

## ЛЕЧЕНИЕ

Четких рекомендаций по лечению ЛИ ночных кошмаров не существует. Прежде всего, как и при других ЛИЗ, следует отменить потенциальный препарат-индуктор, однако это не всегда бывает возможно [7–9]. Риск развития ночных кошмаров на фоне применения системных ГКС может быть потенциально снижен временем назначения препаратов (в утренние часы) и/или дополнительным назначением препаратов с седативным эффектом

на ночь [152]. Если отмена или замена препарата, вызывающего ночные кошмары, не возможна, существует ряд психотерапевтических методик, которые могут использоваться для лечения ночных кошмаров [145].

В случае выявления и отмены ЛС, вызвавшего ночные кошмары, прогноз является благоприятным [8]. Во всех нижеописываемых исследованиях ночные кошмары полностью регрессировали после отмены препарата (см. раздел «Отдельные лекарственные средства, применение которых ассоциировано с возникновением лекарственно-индуцированных ночных кошмаров» данной главы).

## ПРОФИЛАКТИКА

Специальные меры профилактики ЛИ ночных кошмаров не разработаны, однако в любом случае главным ее направлением, как и для любых других ЛИЗ, является отказ от назначения ЛС, применение которых ассоциировано с развитием ночных кошмаров [7, 9].

Если же отказ от назначения подобного препарата по каким-то причинам невозможен, пациента и его родственников необходимо предупредить о наличии у ЛС такой потенциальной НР, как возникновение ночных кошмаров [7]. Пациент и его родственники должны быть проинструктированы о том, что в случае их появления, они должны связаться с лечащим врачом [7].

Профилактические меры для профилактики ночных кошмаров, в том числе ЛИ ночных кошмаров, также включают в себя соблюдение правил подготовки ко сну (принципов гигиены сна), повышение стрессоустойчивости, предупреждение развития тревожных расстройств [149]. Необходимо порекомендовать пациенту отказаться от чрезмерного употребления алкогольных напитков, кофе, жирной, острой пищи [149]. Пациент должен быть проинструктирован о важности соблюдения режима дня. Пациентам с невротическими расстройствами необходим контроль течения болезни со стороны психиатра, психотерапевта [149].

## ОТДЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ КОТОРЫХ АССОЦИИРОВАНО С ВОЗНИКНОВЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ НОЧНЫХ КОШМАРОВ

Существует достаточно большое количество ЛС из разных групп, прием которых ассоциирован с возникновением ночных кошмаров (табл. 75.5.1).

### Ингибиторы ацетилхолинэстеразы

В ряде публикаций прием *донепезила* [11], *ривастигмина*, *такрина* [10] и *галантамина* [12, 13] был ассоциирован с ночными кошмарами. Ночные кошмары на фоне приема галантамина описаны, в частности, в работе S.M. Stahl и соавт. [13], которые проанализировали НР галантамина по результатам 3 рандомизированных, двойных-слепых клинических исследований. В исследования были включены 1698 пациентов с болезнью Альцгеймера, которые были разделены на 3 группы: пациенты, получающие 16 мг галантамина (n=279), пациенты, получающие 24 мг галантамина (n=705) и 714 пациентов, получавших плацебо. Авторы выявили, что в подгруппе пациентов, получавших галантамин в дозе 24 мг/сут, ночные кошмары встречались статистически значимо чаще, по сравнению с группой плацебо (p=0,02).



## β-блокаторы

В популяционном исследовании С. Bengtsson и соавт. [14] (1302 женщины, возраст 38–60 лет, 4,6% получали терапию ББ, 4,3% диуретиками, 12,7% ББ и другими антигипертензивными препаратами) у 13% женщин, получавших ББ, были отмечены ночные кошмары. Однако, авторы не выявили статистически значимых различий по сравнению с женщинами, не получавшими антигипертензивную терапию. В обзоре J.F. Pagel и соавт. [10] сообщают о том, что возникновение ночных кошмаров было зафиксировано на фоне приема *атенолола, бетаксоллола, бисопролола, лабеталлола, окспренолола и пропранолола*.

J.R. Cove-Smith и соавт. [15] провели рандомизированное двойное-слепое перекрестное исследование для сравнения НР метопролола и атенолола (n=17, средний возраст 51,4 года, 11 женщин). **Липофильный ББ**, который получали пациенты (14 человек принимали пропранолол, 2 – пиндолол, 1 – окспренолол), был заменен на плацебо на 3 недели, после чего пациентам назначался либо метопролол 100 мг/сут, либо атенолол 100 мг/сут также на 3 недели. Во время приема плацебо у всех пациентов статистически значимо уменьшилось количество ночных кошмаров (p<0,01). Статистически значимых различий по частоте ночных кошмаров при сравнении атенолола и метопролола с плацебо, а также двух препаратов между собой, выявлено не было.

Также в одном исследовании частота ночных кошмаров была выше у пациентов, получавших пропранолол (n=135), по сравнению с пациентами, получавшими лабеталол (n=805) (2,3% и 0,3% соответственно) [16]. Похожие результаты были получены при сравнении частоты НР со стороны ЦНС (инсомния, ночные кошмары, депрессия) при приеме пропранолола (23%) и бетаксоллола (10%) [17]. В другой работе [18] ночные кошмары статистически значимо (p<0,001) чаще встречались при приеме *метопролола* и пропранолола, по сравнению с атенололом.

Единичная публикация описывает возникновение ночных кошмаров на фоне применения бисопролола [19].

Кроме того имеются данные о возникновении ночных кошмаров у пациентов, получающих метопролол [20, 21]. G. Vorigani и соавт. [20] описали клинический случай пациента 55 лет, получавшего нифедипин 60 мг/сут, АСК 325 мг/сут и симвастатин 10 мг/сут. Через 3 месяца после добавления к терапии метопролола 100 мг 2 раза в сутки у пациента начались ночные кошмары. При уменьшении дозы метопролола до 50 мг/сут состояние пациента не изменилось, а при замене метопролола на атенолол в дозе 100 мг/сут ночные кошмары полностью регрессировали. A.I.A. Ahmed и соавт. [21] описали возникновение ночных кошмаров у пожилого пациента, получавшего низкую дозу метопролола (25 мг/сут), АСК 80 мг/сут, оксазепам 5 мг/сут и вальпроевую кислоту 500 мг 2 раза в сутки. После замены метопролола на амлодипин 10 мг/сут, ночные кошмары исчезли через 1 неделю. При повторном визите через 3 месяца у пациента также не отмечалось ночных кошмаров. Авторы считают, что у их пациента мог быть медленный метаболизм метопролола, однако генетическое тестирование не проводилось.

## Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.** Прием нескольких ингибиторов АПФ ассоциирован с возникновением ночных кошмаров: *каптоприла* [22], *эналаприла* и *хиниприла* [10]. Согласно данным центра фармаконадзора Нидерландов [23] ночные кошмары на фоне приема эналаприла развились у 5-ти пациентов (ОШ 0,62 (95% ДИ: 0,26–1,5)), каптоприла – у 3-х (ОШ 0,15 (95% ДИ: 0,37–3,6)) и *периндоприла* –

у одного пациента, однако полученные данные не являются статистически значимыми. Также описан единичный клинический случай возникновения ночных кошмаров на фоне приема 10 мг *лизиноприла* у женщины 63-х лет с ожирением [24]. Патофизиологический механизм возникновения ночных кошмаров на фоне приема ингибиторов АПФ не изучен, однако в одном экспериментальном исследовании интравентрикулярное введение ангиотензина II уменьшало длительность REM-сна [25].

**Блокаторы рецепторов ангиотензина II.** Опубликован клинический случай возникновения ночных кошмаров на фоне приема *валсартана* [26].

## Статины

P.J. Gregoor [27] описал ночные кошмары у пациентки 72х лет, возникшие через 5 дней после добавления 10 мг *аторвастатина* к ее постоянной терапии (75 мг левотироксина, 5 мг амлодипина, 100 мг атенолола и 50 мг лозартана). S. Cham и соавт. [28] опубликовали серию из 12 случаев изменения настроения и поведения у пациентов, получающих **статины**. У одного молодого пациента, которому был назначен аторвастатин для лечения семейной гиперхолестеринемии в дозе 20 мг, через 2 недели после начала приема препарата развились ночные кошмары (содержание сна включало ножи и оружие, один из ночных кошмаров был настолько пугающим, что пациент после пробуждения выпрыгнул в окно), когнитивные нарушения (проблемы с концентрацией и вниманием в школе, вплоть до серьезных трудностей с чтением через месяц приема препарата), снохождение и тревожное расстройство, однако у пациента в семейном анамнезе имелись психические заболевания. После двухлетней терапии аторвастатином пациент самостоятельно прекратил прием препарата и все симптомы регрессировали. Через 6 недель пациент снова начал принимать аторвастатин, после чего возобновились ночные кошмары и когнитивные нарушения. Через 2 недели после повторной попытки приема аторвастатина пациент совершил самоубийство.

## Антидепрессанты

**Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).** В единичных работах описано возникновение ночных кошмаров у пациентов на фоне приема *флуоксетина* [29], *пароксетина* [30], *сертралина* [31] и *циталопрама* [32].

Так, E. Lerkifker и соавт. [29] опубликовали описание 4 клинических случаев развития ночных кошмаров на фоне применения флуоксетина. У двоих пациентов ночные кошмары появились через 1 неделю (мужчина 46 лет с депрессией) и на второй день (женщина 24 года с депрессией) после старта терапии флуоксетином в дозе 20 мг/сут. В обоих случаях терапия флуоксетином была продолжена (в первом случае к терапии добавили клоназепам в дозе 2 мг/сут, во втором — оксазепам, доза не приведена в публикации), после чего ночные кошмары исчезли (через 2 дня и на 4-й день соответственно). В двух других клинических случаях, представленных в этой же публикации [29], применение флуоксетина в дозе 20 мг/сут не сопровождалось появлением ночных кошмаров (мужчина 42 года, женщина 32 лет, оба страдали депрессией), однако при попытке увеличить дозу флуоксетина до 30 мг/сут у пациентов появились ночные кошмары. У мужчины флуоксетин был отменен — кошмары исчезли через неделю после прекращения терапии данным антидепрессантом. Особенно показателен случай женщины 32 лет, у которой предпринимались неоднократные попытки повысить дозу флуоксетина выше чем 20 мг/сут, в том числе и с очень медленной титрацией дозы (до 30–50 мг/сут), однако любое повышение дозы флуоксетином

сопровождалось появлением ночных кошмаров и, наоборот, возврат к дозе 20 мг/сут сопровождался их прекращением [29].

Г. Агоа и соавт. [32] представили описание клинического случая развития ночных кошмаров у мужчины 55 лет на бой день после старта лечения циталопрамом в дозе 20 мг/сут. На шестой день пациент сообщил, что ему снятся яркие страшные сны, в которых он видит, как совершает самоубийство, прыгая под поезд. Он описал эти сны как запоминающиеся и интенсивные. Пациент отрицал, что в прошлом у него были какие-либо кошмары. Он также сообщил, что в течение следующих двух дней ему снился похожий кошмар, в котором он прыгает под поезд. Каждый раз он просыпался от сна испуганный и встревоженный. Прием циталопрама был прекращен — ночные кошмары исчезли через день после отмены циталопрама [32].

Т. Kobayashi и соавт. [30] представили случай пациентки с инволюционной депрессией, которой был назначен пароксетин в дозе 20 мг/сут, на фоне чего у пациентки появились множественные НР, в том числе и ночные кошмары; после отмены пароксетина ночные кошмары постепенно исчезли. По шкале Наранжо общее количество баллов составило 6, что соответствует вероятной причинно-следственной связи между приемом пароксетина и развитием ночных кошмаров [30].

**Ингибиторы моноаминоксидазы.** Описаны несколько клинических случаев возникновения ночных кошмаров на фоне отмены *фенелзина* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) [33–35]. С другой стороны, опубликованы серия случаев [36] и проспективное исследование [37], в которых фенелзин успешно использовался в лечении ночных кошмаров при посттравматическом стрессовом расстройстве.

**Трициклические антидепрессанты.** На фоне приема ТЦА (таких как *тримипрамин* и *имипрамин*) пациенты могут не запоминать свои сны, т.е. снижается частота воспроизведения своих снов) [38, 39]. При этом, тримипрамин может, наоборот, вызывать более приятные сны [38]. Возможно, возникновение ночных кошмаров на фоне приема ТЦА связано с режимом дозирования препарата. Так, в двух исследованиях сравнивалось влияние однократного приема этих препаратов перед сном и многократного в течение суток (суточная доза была разделена на 3 приема в течение дня) [40, 41]. При приеме ТЦА на ночь 78,6% [40] и 47% [41] всех снов являлись ночными кошмарами, в то время как при многократном приеме в течение суток ночные кошмары составляли лишь 11,5% [40] всех снов или вовсе не возникали [41]. Отмена ТЦА также может привести к появлению ночных кошмаров [42–45]. При этом, ночные кошмары развиваются не только при передозировке имипрамина [42], но также у пациентов, получавших имипрамин в дозе 150–300 мг/сут [43, 45]. С другой стороны, в публикации серии из 10 случаев ночных кошмаров у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством, ТЦА успешно уменьшали частоту ночных кошмаров [46].

**Другие антидепрессанты.** В литературе имеется описание клинических случаев развития ночных кошмаров на фоне приема норадренергического и специфического серотонинергического антидепрессанта *миртазапина* [47–50]. Двухлетний мониторинг Австралийского комитета по оценке НР (ADRAC) показал, что ночные кошмары на фоне приема миртазапина были выявлены лишь у 14 человек из практически 500 000 пациентов [51].

В единичной публикации описан клинический случай развития ночных кошмаров при приеме атипичного антидепрессанта *бупропиона* [52]. С другой стороны, в исследовании S.P. Lam и соавт. [53] изменение схемы лечения у 15 пациентов с депрессией с СИОЗС или СИОЗСиН на бупропион или полная отмена препаратов уменьшала частоту ночных кошмаров.

В исследовании, изучавших эффективность *венлафаксина* с длительным высвобождением (XR) для профилактики мигрени и головной боли напряжения, ночные кошмары

были отмечены у 1,8% пациентов с мигренью, но не у пациентов с головной болью напряжения [54].

## Дофаминомиметики

По данным J. F. Pagel и соавт. [10] ночные кошмары ассоциированы с приемом *каберголина* и некоторых **противопаркинсонических препаратов** (*амантадина*, *леводопы*, *ропинирола*, *селегелина*). Возникновение ночных кошмаров может также быть ассоциировано с дозой и способом введения противопаркинсонических препаратов. Так, S. Kumaг и соавт. [55] в своей работе выявили, что у пациентов с болезнью Паркинсона и ночными кошмарами ( $n=48$ ), по сравнению с пациентами без ночных кошмаров ( $n=101$ ), была выше средняя суточная доза леводопы ( $524,39 \pm 274,46$  мг/сут и  $406,99 \pm 269,06$  мг/сут соответственно;  $p=0,025$ ) и селегелина ( $10,00 \pm 0$  мг/сут и  $9,32 \pm 1,74$  мг/сут соответственно;  $p=0,013$ ). Частота ночных кошмаров статистически значимо уменьшалась ( $p=0,0075$ ) при дуоденальной инфузии геля леводопы + карбидопы [56].

## Производные амфетамина

В литературе имеются публикации клинических случаев о возникновении ночных кошмаров при приеме *фенфлурамина* [57–59] и *фенметразина* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ) [60]. В одной из работ частота возникновения ночных кошмаров была статистически значимо линейно ассоциирована с дозой фенфлурамина [59].

## Снотворные препараты

Имеются данные о способности *зопиклона* и *флунизепема* изменять содержание снов и вызывать ночные кошмары [10]. Так, в постмаркетинговом исследовании ночные кошмары на фоне приема зопиклона развились у 101 (0,49%) пациентов, что являлось одной из самых частых НР этого препарата [61]. Флунизепам увеличивал количество неприятных снов и, по сравнению с группой плацебо, вызывал более неприятные сны с агрессивным содержанием [62, 63]. *Диазепам* вызывал ночные кошмары у детей [64] и взрослых [65, 66]. Также опубликован клинический случай возникновения ночных кошмаров при применении *нитразепама* [67]. С другой стороны, нитразепам уменьшал частоту ночных кошмаров в двойном-слепом исследовании с перекрестным дизайном [68].

## Противоэпилептические препараты

Согласно базе данных ВОЗ *габапентин*, *ламотриджин*, *вальпроевая кислота*, *этосуксимид* и *топирамат* могут вызвать ночные кошмары [69]. С другой стороны, в серии клинических случаев [70] габапентин уменьшал частоту ночных кошмаров у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством. Топирамат также показал свою эффективность в лечении ночных кошмаров при посттравматическом стрессовом расстройстве в 3-х публикациях серий клинических случаев [71–73] и одном небольшом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [74].

## Антибактериальные препараты

### Фторхинолоны

Ночные кошмары являются довольно редкой НР *ципрофлоксацина* и *флероксацина* (на момент подготовки материала не зарегистрирован в РФ). В исследовании безопасности и эффективности цiproфлоксацина (9473 пациента) лишь у одного пациента развились ночные кошмары [75]. В другой работе [76] среди 85 пациентов, получавших флероксацин, ночные кошмары или галлюцинации были отмечены у 7 участников. Опубликован клинический случай пациентки 24-х лет, получавшей 500 мг цiproфлоксацина в связи с гастроэнтеритом. Через 2 дня после начала приема препарата у пациентки возникли ночные кошмары, она стала раздражительна и тревожна в течение дня. Ночные кошмары полностью регрессировали после окончания курса лечения цiproфлоксацином (5 дней) [77]. Также имеются данные о возникновении ночных кошмаров на фоне приема цiproфлоксацина у 2-х детей (4-х и 5-и лет) [78]. Точный патофизиологический механизм возникновения ночных кошмаров при приеме фторхинолонов не известен, однако в одной экспериментальной работе цiproфлоксацин вызывал оксидативный стресс в гиппокампе [79], который также играет важную роль в патофизиологии ночных кошмаров [8].

### Макролиды

В доступной литературе имеются публикации 3х клинических случаев возникновения ночных кошмаров на фоне приема *эритромицина* [80–82]. N.R. Williams [80] описал ночные кошмары у пациентки 23х лет, получавшей 250 мг эритромицина 4 раза в сутки для лечения сепсиса: ночные кошмары появились через 48 часов после начала лечения этим антибиотиком. R.J. Black и соавт. [81] описали ночные кошмары, которые возникли на следующий день после старта терапии у пациентки 21 года, принимавшей эритромицин в дозе 250 мг/сут для лечения акне. В течение следующего месяца пациентка продолжила терапию эритромицином, на фоне чего она отмечала как минимум 2 ночных кошмара каждую неделю. В недавно опубликованном клиническом случае M.E. Møller и соавт. [82] также описана молодая пациентка 19 лет с синдромом Элерса-Данло и замедленным опорожнением желудка, которой был назначен эритромицин в дозе 250 мг 4 раза в сутки. Ночные кошмары развились в течение первой недели приема препарата, их частота составляла 3–7 раз в неделю. Во всех трех клинических случаях ночные кошмары на фоне приема эритромицина развились у молодых женщин, без психических заболеваний в анамнезе и полностью регрессировали после отмены препарата [80–82]. Однако, принимая во внимание тот факт, что между данными публикациями прошло практически 30 лет, ночные кошмары можно отнести к крайне редким возможным НР эритромицина.

## Противовирусные препараты

Опубликован один клинический случай [83] о развитии ночных кошмаров и галлюцинаций на 15й день лечения *ганцикловиром* в/в в дозе 5 мг/кг (300 мг) 1 раз в 12 часов у женщины 45 лет со СПИДом и цитомегаловирусным ретинитом. У пациентки не было ВИЧ-энцефалопатии, инфекционных заболеваний ЦНС и психических заболеваний в анамнезе. Ганцикловир был отменен и пациентке был назначен галоперидол в дозе 2 мг, после чего ночные кошмары регрессировали. В связи с ухудшением симптомов цитомегаловирусного ретинита пациентке была назначена поддерживающая доза ганцикловира

(300 мг/сут), на фоне приема которой ночные кошмары и галлюцинации не повторялись. Авторы считают, что ночные кошмары у пациентки возникли в связи с тем, что ее клиренс креатинина, рассчитанный по формуле Кокрофта-Голта, варьировал в пределах 0,62–0,80 мл/с, соответственно доза ганцикловира не должна была превышать 2,5 мг/кг/сут, в то время как пациентка получала 10 мг/кг/сут [83].

**Антиретровирусные препараты.** Ночные кошмары на фоне приема *абакавира* описаны в 2 публикациях [84, 85]. В обоих случаях симптомы развились в течение первого месяца терапии. На фоне приема *эфавиренза* частой (> 10%) НР являются яркие сны [86], а также описан клинический случай возникновения ночных кошмаров [87]. Кроме того, описана серия случаев (9 пациентов) возникновения ночных кошмаров в течение <48 ч после добавления к терапии эфавирензом *тенофовира* [88]. Авторы не смогли объяснить причину ночных кошмаров у данных пациентов. В метаанализе эффективности и безопасности *ралтегравира*, у 2,5% пациентов, получавших препарат в дозе 400 мг 2 раза в сутки, развились «ненормальные» сны и ночные кошмары [89].

## Анальгетики

Частота ночных кошмаров у пациентов получающих *морфин*, колеблется в пределах 0,2–7% [90–92]. В перекрестном двойном-слепом исследовании E. Kalso и соавт. [93] (n=10) было выявлено статистически значимо ( $p < 0,05$ ) большая частота возникновения ночных кошмаров при пероральном приеме морфина, по сравнению с его подкожным введением. В другом проспективном исследовании [90] (2696 послеоперационных пациента) не было выявлено статистически значимых различий в частоте ночных кошмаров при в/в и эпидуральном введении препарата. В серии клинических случаев ночные кошмары развивались также при интратекальном введении морфина [94]. В проспективном исследовании P. Glage и соавт. [95] не было выявлено статистически значимых различий частоты ночных кошмаров в группах пациентов, получавших разные дозы морфина, однако пациенты получали множество сопутствующих препаратов, которые могли повлиять на риск возникновения ночных кошмаров. С помощью логистической регрессии J.R. Ross и соавт. [95] показали, что появление ночных кошмаров являлось одним из предикторов изменения терапии с морфина на оксикодон (ОШ 3,58 (95% ДИ: 1,04–12,25;  $p=0,04$ )), однако в другой работе подобной связи выявлено не было [96]. Кроме того, *оксикодон* тоже может вызывать ночные кошмары [97, 98], хоть и реже, чем морфин [98]. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании ночные кошмары развились только в группе пациентов, получавших *трамадол*, а не морфин [99].

По результатам систематического обзора РКИ N. Elia и соавт. [100] частота ночных кошмаров на фоне приема *кетамина* составляет 2,4% (ОШ 2,64 (95% ДИ: 0,76–9,62)); количество больных в экспериментальной группе по сравнению с контрольной, необходимое для выявления дополнительного неблагоприятного исхода (Number Needed to Harm) – 62). В систематическом обзоре K. Laskowski и соавт. [101] обнаружено, что при использовании кетамина ночные кошмары встречались чаще по сравнению с плацебо. В открытом исследовании применения кетамина в дозах до 117 мкг/кг/мин. или 7 мг/кг/ч в 90% случаев приводили к тревожным нарушениям, дисфории и ночным кошмарам [106]. В исследовании на здоровых добровольцах [102] частота ночных кошмаров, возникших дома (а не в стационаре), была выше у пациентов, получающих субанестетические дозы кетамина, по сравнению с группой плацебо ( $p=0,008$ ).

Также описан клинический случай возникновения ночных кошмаров при использовании трансдермального пластыря с *фентанилом* [97].

Патофизиологический механизм развития ночных кошмаров при применении опиоидных анальгетиков не до конца изучен. Он может быть связан с блокадой рецепторов к N-метил-D-аспартату (*англ.*: N-methyl-D-aspartate, NMDA) [104], генетическими вариациями гена MDR1 (*англ.*: multidrug resistance-1 gene, *русс.*: ген множественной лекарственной устойчивости) и гена катехол-О-метилтрансферазы при применении морфина [95], увеличением концентрации ацетилхолина при применении кетамина [105].

Из **неопиоидных анальгетиков** в доступной научной литературе имеется публикация одного клинического случая развития ночных кошмаров у пациента, получавшего *напроксен* [106].

## Глюкокортикостероиды

Согласно базе данных НР ВОЗ (VigiBase) [69], ночные кошмары встречаются при использовании *дексаметазона*, *преднизолона* и *метилпреднизолона*. R. Turner и соавт. [107] описали несколько случаев ночных кошмаров у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших дексаметазон в дозе 8–12 мг/сут. D. Clifton и соавт. [108] описали 2 клинических наблюдения ночных кошмаров у пациентов без тревожных и депрессивных расстройств, получавших высокие дозы дексаметазона или преднизолона. В одной работе на фоне применения интраназальных ГКС у 9 пациентов (из них 2 детей) из 429 участников исследования развились «ненормальные сны», а у 14 (из них 4 детей) – ночные кошмары [109]. Анализ по влиянию конкретных препаратов на риск развития ночных кошмаров в этом исследовании не проводился [119]. Дексаметазон и преднизолон снижают секрецию мелатонина, что может потенциально приводить к развитию ночных кошмаров [110].

## Варениклин

Ночные кошмары достаточно часто возникали на фоне применения *варениклина* в рандомизированных и когортных исследованиях [111–117]. Частота ночных кошмаров у пациентов, получающих этот препарат, колеблется в очень широких пределах: от 1% до 22,7% [113, 115–117]. В метаанализе К.Н. Thomas и соавт. [118] было показано, что применение варениклина увеличивало риск появления «ненормальных» снов (ОШ 2,38 (95% ДИ: 2,05–2,77)). Лишь в одном рандомизированном двойном-слепом исследовании [119] не было выявлено статистически значимых различий в частоте ночных кошмаров у пациентов с ОКС, получавших варениклин, по сравнению с больными в группе плацебо. В исследовании N. Fouz-Rosón и соавт. [113] не было отмечено статистически значимых отличий в частоте ночных кошмаров между группами пациентов, получавших варениклин в разных дозах (0,5 мг и 1 мг). Н.Е. Tulloch и соавт. [114] обнаружили, что частота нарушений сна (ночные кошмары, инсомния и др.) на фоне приема варениклина была выше, по сравнению с применением заместительной терапии никотином ( $p < 0,001$ ), однако субанализ по отдельным нозологиям не проводился. Т.В. Baker и соавт. [120] выявили, что риск появления ярких снов при применении пластыря с никотином ниже, по сравнению с приемом варениклина (разница рисков –6,5 (95% ДИ: –12,7 – –0,3)). Однако, по данным Н. Tomioka и соавт. [121], которые проанализировали базу данных специального регистра из более чем 400 курильщиков, принимавших участие в 3х-месячной программе по отказу от курения, статистически значимая разница в частоте ночных кошмаров между пациентами, получавшими и пластырь с никотином, и варениклин, отсутствовала. Наконец, в систематическом обзоре и метаанализе

Р.-Н. Chang и соавт. [122] было показано, что «ненормальные» сны чаще встречались у пациентов, получавших варениклин в комбинации с никотиновым пластырем, по сравнению с пациентами, получавшими варениклин и пластырь с плацебо (ОШ 1,20 (95% ДИ: 0,78–1,84)).

## Другие лекарственные средства

**Монтелукаст.** По результатам анализа Шведской базы данных НР (Swedish Adverse Drug Reaction database, SWEDIS) [123] на фоне приема монтелукаста у 48 детей развились «психиатрические» НР (инсомния, ночные кошмары, галлюцинации, агитация и другие), из них у 15 детей (53% из которых были младше 5 лет) развились ночные кошмары. G. Sereza и соавт. [124] также опубликовали серию из 24 случаев (большинство пациентов были дети в возрасте 2–7 лет) возникновения ночных кошмаров на фоне приема монтелукаста.

**Амиодарон.** Существует ряд публикаций, в которых описано появление ночных кошмаров на фоне приема амиодарона [125, 126]. Например, в работе D.E. Ward и соавт. [125] ночные кошмары и «очень яркие» сновидения встречались у 10% пациентов, получавших терапию амиодароном.

**Мефлохин.** Ночные кошмары – очень частая НР противомаларийного препарата мефлохина [127, 128]. В одном из исследований [127], у 43 человек (59%) из 73 пациентов, получавших мефлохин, были ночные кошмары, которые длились в среднем около месяца. Очень яркие сны и ночные кошмары на фоне приема мефлохина описываются пациентами как «четкие, как в кино» и «живо вспоминающиеся даже несколько дней спустя» [129], что может являться продромальной стадией развития психоза [128]. Патофизиологический механизм развития ночных кошмаров на фоне применения мефлохина не до конца изучен, однако существуют данные о том, что нейротоксический эффект мефлохина может быть связан с ингибированием ацетилхолинэстеразы [128], ингибированием хлорных [130] и калиевых [131] каналов, взаимодействием с рецепторами к аденозину и дофамину [132], дестабилизацией гомеостаза кальция [130, 131], а так же с оксидативным стрессом с последующей дегенерацией нейронов [133].

**Мидазолам.** В 2-х исследованиях описано развитие ночных кошмаров у детей при премедикации мидазоламом [134, 135].

## 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 // М., 2016. – с. 193-7.
3. *Hasler B.* Correlates and Treatments of Nightmares in Adults / B. Hasler, A. Germain // Sleep Med Clin. – 2009;4(4):507–17.
4. *Sandman N.* Nightmares: risk factors among the Finnish general adult population / N. Sandman, K.Valli, E. Kronholm [et al.] // Sleep. – 2015;38(4):507–14.
5. *Aurora R.* Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults / R. Aurora, R. Zak, S. Auerbach [et al.] // J Clin Sleep Med. – 2010;6(4):389–401.
6. *Остроумова О.Д.* Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста / О.Д. Остроумова, Р.И. Исаев, А.П. Переверзев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019;119(8):142–52.
7. *Tisdale J.* Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management / J. Tisdale, D. Miller // 3rd Ed. – Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists, 2018. – 1399 p.



8. *Остроумова Т.М.* Лекарственно-индуцированные ночные кошмары / Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.П. Переверзев // Фарматека. – 2019;26(9):35–46.
9. *Jain K.* Drug-induced Neurological Disorders / K. Jain // Fourth Edition. Springer Nature Switzerland AG, 2021. – 604 p.
10. *Pagel J.* Drug induced nightmares – an etiology based review / J. Pagel, P. Helfter // Hum Psychopharmacol. – 2003;18(1):59–67.
11. *Kitabayashi Y.* Donepezil-induced nightmares in mild cognitive impairment / Y. Kitabayashi, H. Ueda, H. Tsuchida [et al.] // Psychiatry Clin Neurosci. – 2006;60(1):123–4.
12. *Corbo J.* Galantamine-associated nightmares and anxiety / J. Corbo, J. Brown, J. Moss // Consult Pharm. – 2013;28(4):243–6.
13. *Stahl S.* Examination of nighttime sleep-related problems during double-blind, placebo-controlled trials of galantamine in patients with Alzheimer's disease / S. Stahl, J. Markowitz, G. Papadopoulos, K. Sadik // Curr Med Res Opin. – 2004;20(4):517–24.
14. *Bengtsson C.* Sleep disturbances, nightmares and other possible central nervous disturbances in a population sample of women, with special reference to those on antihypertensive drugs / C. Bengtsson, J. Lennartsson, O. Lindquist [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. – 1980;17(3):173–7.
15. *Cove-Smith J.* CNS-related side-effects with metoprolol and atenolol / J. Cove-Smith, C. Kirk // Eur J Clin Pharmacol. – 1985;28 Suppl:69–72.
16. *Due D.* Postmarketing comparison of labetalol and propranolol in hypertensive patients / D. Due, G. Giguere, J. Plachetka // Clin Ther. – 1986;8(6):624–31.
17. *Davidov M.* Comparison of betaxolol, a new  $\beta$ 1-adrenergic antagonist, to propranolol in the treatment of mild to moderate hypertension / M. Davidov, N. Glazer, G. Wollam [et al.] // Am J Hypertens. – 1988;1(3):206S–210S.
18. *Westerlund A.* Central nervous system side-effects with hydrophilic and lipophilic  $\beta$ -Blockers / A. Westerlund // Eur J Clin Pharmacol. – 1985;28 Suppl:73–6.
19. *Kuriyama S.* Bisoprolol-induced nightmares / S. Kuriyama // J Hum Hypertens. – 1994;8(9):730.
20. *Borioni G.* Nightmares and sleep disturbances with simvastatin and metoprolol / G. Borioni, M. Biffi, E. Strocchi, A. Branzi // Ann Pharmacother. – 2001;35(10):1292.
21. *Ahmed A.* Sleep disorders, nightmares, depression and anxiety in an elderly patient treated with low-dose metoprolol / A. Ahmed, P. van Mierlo, P. Jansen // Gen Hosp Psychiatry. – 2010;32(6):646.e5–7.
22. *Haffner C.* Hallucinations as an adverse effect of angiotensin converting enzyme inhibition / C. Haffner, B. Smith, C. Pepper // Postgrad Med J. – 1993;69(809):240.
23. *Lareb Database.* [Internet]. Netherlands: Pharmacovigilance Centre Lareb. – 2016 [cited 2019 Sep 8]. <https://www.lareb.nl/en/databank/> (дата обращения: 28.12.2022).
24. *Brockman M.* Lisinopril-induced nightmares / M. Brockman, D. Pharm, C. Trewet // Pharmacotherapy. – 2010;30(8):864.
25. *Gvilia I.* Different neuronal populations of the rat median preoptic nucleus express c-fos during sleep and in response to hypertonic saline or angiotensin-II / I. Gvilia, C. Angara, D. McGinty, R. Szymusiak // J Physiol. – 2005;569(2):587–99.
26. *Kastalli S.* Nightmares induced by valsartan / S. Kastalli, A. El, M. Loueslati [et al.] // Therapie. – 2006;61(1):81–2.
27. *Gregoor J.* Atorvastatin may cause nightmares / J. Gregoor // Br Med J. – 2006;332(7547):950.
28. *Cham S.* Mood, personality, and behavior changes during treatment with statins: A case series / S. Cham, H. Koslik, B. Golomb // Drug Saf Case Rep. – 2016;3(1):1–13.
29. *Lepkifker E.* Nightmares related to fluoxetine treatment / E. Lepkifker, P. Dannon, I. Iancu [et al.] // Clin Neuropharmacol. – 1995;18(1):90–4.
30. *Kobayashi T.* A case of serial nightmares and oneiroid state under paroxetine for senile depression / T. Kobayashi, M. Yamauchi // Psychogeriatrics. – 2012;12(1):54–7.
31. *McRae A.* Comparison of nefazodone and sertraline for the treatment of posttraumatic stress disorder / A. McRae, K. Brady, T. Mellman [et al.] // Depress Anxiety. – 2004;19(3):190–6.
32. *Arora G.* Citalopram and nightmares / G. Arora, G. Sandhu, C. Fleiser // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2012;24(2):E43.
33. *Joyce P.* Nightmares during phenelzine withdrawal / P. Joyce, J. Walshe // J Clin Psychopharmacol. – 1983;3(2):121.

34. *Palladino A.* Adverse reactions to abrupt discontinuation of phenelzine / A. Palladino // *J Clin Psychopharmacol.* – 1983;3(3):206–7.
35. *Akindele M.* Mono-amine oxidase inhibitors, sleep and mood / M. Akindele, J. Evans, I. Oswald // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* – 1970;29(1):47–56.
36. *Hogben G.* Treatment of traumatic war neurosis with phenelzine / G. Hogben, R. Cornfield // *Arch Gen Psychiatry.* – 1981;38(4):440–5.
37. *Lerer B.* Posttraumatic stress disorder in Israeli combat veterans: effect of phenelzine treatment / B. Lerer, A. Bleich, M. Kotler [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 1987;44(11):976–81.
38. *Schredl M.* The effect of trimipramine on dream recall and dream emotions in depressive outpatients / M. Schredl, M. Berger, D. Riemann // *Psychiatry Res.* – 2009;167(3):279–86.
39. *Whitman R.* Drugs and dreams II: Imipramine and prochlorperazine / R. Whitman, C. Pierce, J. Maas, B. Baldrige // *Compr Psychiatry.* – 1961;2(4):219–26.
40. *Flemenbaum A.* Pavor nocturnus: a complication of single daily tricyclic or neuroleptic dosage / A. Flemenbaum // *Am J Psychiatry.* – 1976;133(5):570–2.
41. *Strayhorn J.* Frightening dreams and dosage schedule of tricyclic and neuroleptic drugs / J. Strayhorn, J. Nash // *J Nerv Ment Dis.* – 1978;166(12):878–80.
42. *Lewis S.* Overdose of tricyclic anti-depressants and deductions concerning their cerebral action / S. Lewis, I. Oswald // *Br J Psychiatry.* – 1969;115(529):1403–10.
43. *Dilsaver S.* Antidepressant withdrawal symptoms treated with anticholinergic agents / S. Dilsaver, M. Feinberg, J. Greden // *Am J Psychiatry.* – 1983;140(2):249–51.
44. *Boisvert D.* Rebound cardiac arrhythmia after withdrawal from imipramine: A case report / D. Boisvert, G. Chouinard // *Am J Psychiatry.* – 1981;138(7):985–6.
45. *Kantor S.* Depression: when is psychotherapy not enough? / S. Kantor // *Psychiatr Clin North Am.* – 1990;13(2):241–54.
46. *Boehnlein J.* One-year follow-up study of posttraumatic stress disorder among survivors of Cambodian concentration camps / J. Boehnlein, J. Kinzie, R. Ben, J. Fleck // *Am J Psychiatry.* – 1985;142(8):956–9.
47. *Mathews M.* Mirtazapine-Induced Nightmares. *Prim Care Companion* / M. Mathews, B. Basil, H. Evcimen [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 2006;8(5):311.
48. *Dang A.* Mirtazapine induced nightmares in an adult male / A. Dang, G. Garg, P. Rataboli // *J Clin Pharmacol.* – 2009;67(1):135–6.
49. *Felthous A.* Acute psychosis associated with dissociated sleep-wakefulness state after mirtazapine treatment / A. Felthous, P. Wenger, R. Hoevet // *Pharmacotherapy.* – 2010;30(4):145e–50e.
50. *Menon V.* Low-Dose mirtazapine-induced nightmares necessitating its discontinuation in a young adult female / V. Menon, P. Madhavapuri // *J Pharmacol Pharmacother.* – 2017;8(4):182–4.
51. Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Convulsions and blood dyscrasias with mirtazapine // *Aust Adverse Drug React Bull.* – 2003;22:18–9.
52. *Balon R.* Bupropion and nightmares / R. Balon // *Am J Psychiatry.* – 1996;153(4):579–80.
53. *Lam S.* REM sleep behavior disorder in psychiatric populations / S. Lam, J. Zhang, J. Tsoh [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 2010;71(8):1101–3.
54. *Adelman L.* Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tension-type headache: A retrospective study in a clinical setting / L. Adelman, J. Adelman, R. Von Seggern, L. Mannix // *Headache.* – 2000;40(7):572–80.
55. *Kumar S.* Sleep disorders in Parkinson's disease / S. Kumar, M. Bhatia, M. Behari // *Mov Disord.* – 2002;17(4):775–81.
56. *Buongiorno M.* Long-term response to continuous duodenal infusion of levodopa / carbidopa gel in patients with advanced Parkinson disease: The Barcelona registry / M. Buongiorno, F. Antonelli, A. Cámara [et al.] // *Park Relat Disord.* – 2015;21(8):871–6.
57. *Alvi M.* Unusual Effect of Fenfluramine / M. Alvi // *Br Med J.* – 1969;4(5677):237.
58. *Hooper A.* Fenfluramine and Dreaming / A. Hooper // *Br Med J.* – 1971;3(5769):305.
59. *Mullen A.* Dreaming, fenfluramine, and vitamin C / A. Mullen, C. Wilson, B. Wilson // *Br Med J.* – 1977;1(6053):70–2.

60. *Oswald I.* Sleep, dreaming and drugs / I. Oswald // *Proc R Soc Med.* – 1969;62(2):151–3.
61. *Allain H.* Postmarketing surveillance of zopiclone in insomnia: Analysis of 20,513 cases / H. Allain, C. Delahaye, F. Le Coz [et al.] // *Sleep.* – 1991;14(5):408–13.
62. *Gaillard J.* Benzodiazepine induced modifications of dream content: The effect of flunitrazepam / J. Gaillard, M. Phelippeau // *Neuropsychobiology.* – 1976;2(1):37–44.
63. *Gaillard J.* Change in the mental contents in the paradoxical stage and in stage 2 under the effects of a benzodiazepine, flunitrazepam / J. Gaillard, M. Phelippeau // *Encephale.* – 1977;3(1):35–47.
64. *McGarry P.* A double-blind study of diazepam, droperidol, and meperidine as premedication in children / P. McGarry // *Can Anaesth Soc J.* – 1970;17(2):157–65.
65. *Burdine W.* Diazepam in a general psychiatric practice / W. Burdine // *Am J Psychiatry.* – 1964;121(6):589–92.
66. *Hollister L.* Long-term use of diazepam / L. Hollister, F. Conley, R. Britt, L. Shuer // *JAMA.* – 1981;246(14):1568–70.
67. *Girwood R.* Nitrazepam nightmares / R. Girwood // *BMJ.* – 1973;1(5849):353.
68. *Ellingsen P.* Double-blind trial of triazolam 0.5 mg vs. nitrazepam 5 mg in outpatients / P. Ellingsen // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983;67(3):154–8.
69. *VigiBase.* [Internet]. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre. 1968 – [cited 2022 Sep 8]. <http://www.vigiaccess.org/> (дата обращения: 27.12.2022).
70. *Hamner M.* Gabapentin in PTSD: A retrospective, clinical series of adjunctive therapy / M. Hamner, P. Brodrick, L. Labbate // *Ann Clin Psychiatry.* – 2001;13(3):141–6.
71. *Berlant J.* Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: A preliminary report / J. Berlant, D. van Kammen // *J Clin Psychiatry.* – 2002;63(1):15–20.
72. *Berlant J.* Prospective open-label study of add-on and monotherapy topiramate in civilians with chronic nonhallucinatory posttraumatic stress disorder / J. Berlant // *BMC Psychiatry.* – 2004;4(1):1–6.
73. *Alderman C.* Topiramate in combat-related posttraumatic stress disorder / C. Alderman, L. McCarthy, J. Condon [et al.] // *Ann Pharmacother.* – 2009;43(4):635–41.
74. *Tucker P.* Efficacy and safety of topiramate monotherapy in civilian posttraumatic stress disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study / P. Tucker, R. Trautman, D. Wyatt [et al.] // *J Clin Psychiatry.* – 2007;68(2):201–6.
75. *Schacht P.* Safety of oral ciprofloxacin. An update based on clinical trial results / P. Schacht, G. Arcieri, R. Hullmann // *Am J Med.* – 1989;87(5A):98S–102S.
76. *Bowie W.* Adverse reactions in a dose-ranging study with a new long-acting fluoroquinolone, fleroxacin / W. Bowie, V. Willetts, P. Jewesson // *Antimicrob Agents Chemother.* – 1989;33(10):1778–82.
77. *Dang A.* Ciprofloxacin induced nightmares in an adult patient / A. Dang, R. Kamat, R. Padmanabh // *Indian J Psychiatry.* – 2008;50(4):305–6.
78. *Dey S.* Nightmare due to ciprofloxacin in young patients / S. Dey // *Indian Pediatr.* – 1995;32(8):918–20.
79. *Rawi S.* Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on some oxidative stress parameters in brain regions of male albino rats / S. Rawi, I. Mourad, N. Arafa [et al.] // *African J Pharm Pharmacol.* – 2011;5(16):1888–97.
80. *Williams N.* Erythromycin: A case of nightmares / N. Williams // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1988;296(6616):214.
81. *Black R.* Drug points: Erythromycin and nightmares / R. Black, T. Dawson // *BMJ.* – 1988;296(6628):1070.
82. *Møller M.* Erythromycin induced nightmares / M. Møller, Q. Aziz, J. Juel // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2016;22(3):539–40.
83. *Chen J.* Psychiatric disturbances associated with ganciclovir therapy / J. Chen, J. Brocovich, A. Lin // *Ann Pharmacother.* – 1992;26(2):193–5.
84. *Palacin S.* Neuropsychiatric reaction induced by abacavir in a pediatric human immunodeficiency virus-infected patient / S. Palacin, A. Aramburo, F. Moraga [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2006;25(4):382.
85. *Colebunders R.* Neuropsychiatric reaction induced by abacavir / R. Colebunders, R. Hilbrands, A. De Roo, J. Pelgrom // *Am J Med.* – 2002;113(7):616.
86. *Abers M.* Neurological and psychiatric adverse effects of antiretroviral drugs / M. Abers, W. Shandera, J. Kass // *CNS Drugs.* – 2014;28(2):131–45.
87. *Couzigou C.* Efficacy of etravirine for treatment of acute HIV meningoencephalitis / C. Couzigou, S. Seang, L. Morand-Joubert [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2009;48(6):e62–5.

88. *Allavena C.* Neuropsychiatric adverse events after switching from an antiretroviral regimen containing efavirenz without tenofovir to an efavirenz regimen containing tenofovir: A report of nine cases / C. Allavena, G. Le Moal, C. Michau [et al.] // *Antivir Ther.* – 2006;11(2):263–5.
89. *Tepler H.* Long-term safety from the raltegravir clinical development program / H. Tepler, D. Brown, R. Leavitt [et al.] // *Curr HIV Res.* – 2011;9(1):40–53.
90. *Flisberg P.* Pain relief and safety after major surgery A prospective study of epidural and intravenous analgesia in 2696 patients / P. Flisberg, A. Rudin, R. Linnér, C. Lundberg // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2003;47(4):457–65.
91. *Glare P.* The Adverse Effects of Morphine: Dosing for Chronic Cancer Pain / P. Glare, D. Walsh, D. Sheehan // *Am J Hosp Palliat Med.* – 2006;23(3):229–35.
92. *Chao J.* Retrospective analysis of Kadian (morphine sulfate sustained-release capsules) in patients with chronic, nonmalignant pain / J. Chao // *Pain Med.* – 2005;6(3):262–5.
93. *Kalso E.* Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: A double-blind cross-over study / E. Kalso, T. Heiskanen, M. Rantio [et al.] // *Pain.* – 1996;67(2–3):443–9.
94. *Njee T.* Intrathecal morphine infusion for chronic non-malignant pain: A multiple center retrospective survey / T. Njee, B. Irthum, P. Roussel, J. Peragut // *Neuromodulation.* – 2004;7(4):249–59.
95. *Ross J.* Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects / J. Ross, J. Riley, A. Taegetmeyer [et al.] // *Cancer.* – 2008;112(6):1390–403.
96. *Riley J.* Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial / J. Riley, R. Branford, J. Droney [et al.] // *J Pain Symptom Manage.* – 2015;49(2):161–72.
97. *Onofrio S.* The use of transdermal buprenorphine in complex regional pain syndrome: a report of two cases / S. Onofrio, C. Vartan, M. Nazario [et al.] // *J Pain Palliat Care Pharmacother.* – 2016;30(2):124–7.
98. *Mucci-LoRusso P.* Controlled-release oxycodone compared with controlled release morphine in the treatment of cancer pain / P. Mucci-LoRusso, B. Berman, P. Silberstein [et al.] // *Eur J Pain.* – 1998;2(3):239–49.
99. *Wirz S.* Post-operative pain therapy with controlled release oxycodone or controlled release tramadol following orthopedic surgery: A prospective, randomized, double-blind investigation / S. Wirz, H. Wartenberg, M. Wittmann, J. Nadstawek // *Pain Clin.* – 2005;17(4):367–76.
100. *Elia N.* Ketamine and postoperative pain – A quantitative systematic review of randomised trials / N. Elia, M. Tramèr // *Pain.* – 2005;113(1–2):61–70.
101. *Laskowski K.* A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia / K. Laskowski, A. Stirling, W. McKay [et al.] // *Can J Anesth.* – 2011;58(10):911–23.
102. *Kiefer R.* Efficacy of ketamine in anesthetic dosage for the treatment of refractory complex regional pain syndrome: An open-label phase II study / R. Kiefer, P. Rohr, A. Ploppa [et al.] // *Pain Med.* – 2008;9(8):1173–201.
103. *Blagrove M.* The incidence of unpleasant dreams after sub-anaesthetic ketamine / M. Blagrove, C. Morgan, H. Curran [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2009;203(1):109–20.
104. *Hayashi Y.* BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia / Y. Hayashi, S. Morinaga, J. Zhang [et al.] // *Nat Commun.* – 2016;7(1):1–14.
105. *Kim S.* Excessive cerebrocortical release of acetylcholine induced by NMDA antagonists is reduced by GABAergic and  $\alpha$ -2-adrenergic agonists / S. Kim, M. Price, J. Olney, N. Farber // *Mol Psychiatry.* – 1999;4(4):344–52.
106. *Bakht F.* Naproxen-Associated Nightmares / F. Bakht, L. Miller // *South Med J.* – 1991;84(10):1271–3.
107. *Turner R.* Sleep disorders. Steroids cause sleep disturbance / R. Turner, E. Elson // *BMJ.* – 1993;306(6890):1477–8.
108. *Clifton D.* Psychiatric sequelae of corticosteroid use in hematology in Australia: A qualitative study / D. Clifton, M. Ross, C. O’Callaghan // *Nurs Heal Sci.* – 2018;20(1):125–31.
109. *Pokladnikova J.* Intranasally administered corticosteroids and neuropsychiatric disturbances: A review of the International Pharmacovigilance Programme of the World Health Organization / J. Pokladnikova, R. Meyboom, J. Vlcek, R. Edwards // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2008;101(1):67–73.
110. *Hilty D.* Algorithms for the assessment and management of insomnia in primary care / D. Hilty, J. Young, J. Bourgeois // *Patient Prefer Adherence.* – 2009;3:9–20.
111. *Savage R.* Varenicline and abnormal sleep related events / R. Savage, A. Zekarias, P. Caduff-Janosa // *Sleep.* – 2015;38(5):833–7.

112. *Harrison-Woolrych M.* Psychiatric adverse events associated with varenicline: An intensive postmarketing prospective cohort study in New Zealand / M. Harrison-Woolrych, J. Ashton // *Drug Saf.* – 2011;34(9):763–72.
113. *Fouz-Rosón N.* Effect of 0.5 mg versus 1 mg varenicline for smoking cessation: a randomized controlled trial / N. Fouz-Rosón, T. Montemayor-Rubio, V. Almadana-Pacheco [et al.] // *Addiction.* – 2017;112(9):1610–9.
114. *Tulloch H.* Flexible, dual-form nicotine replacement therapy or varenicline in comparison with nicotine patch for smoking cessation: A randomized controlled trial / H. Tulloch, A. Pipe, C. Els [et al.] // *BMC Med.* – 2016;14(1):1–10.
115. *Gonzales D.* Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: A randomized, placebo-controlled trial / D. Gonzales, P. Hajek, L. Pliamm [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014;96(3):390–6.
116. *Kasliwal R.* Safety and drug utilization profile of varenicline as used in general practice in England: interim results from a prescription-event monitoring study / R. Kasliwal, L. Wilton, S. Shakir // *Drug Saf.* – 2009;32(6):499–507.
117. *Williams K.* A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation / K. Williams, K. Reeves, C. Billing [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2007;23(4):793–801.
118. *Thomas K.* Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: Systematic review and meta-analysis / K. Thomas, R. Martin, D. Knipe [et al.] // *BMJ.* – 2015;350:h1109.
119. *Eisenberg M.* Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome / M. Eisenberg, S. Windle, N. Roy [et al.] // *Circulation.* – 2015;133(1):21–30.
120. *Baker T.* Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: A randomized clinical trial / T. Baker, M. Piper, J. Stein [et al.] // *JAMA.* – 2016;315(4):371–9.
121. *Tomioka H.* Ten-year experience of smoking cessation in a single center in Japan / H. Tomioka, T. Wada, M. Yamazoe [et al.] // *Respir Investig.* – 2019;57(4):380–7.
122. *Chang P.* Combination therapy of varenicline with nicotine replacement therapy is better than varenicline alone: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / P. Chang, C. Chiang, W. Ho [et al.] // *BMC Public Health.* – 2015;15(1):1–8.
123. *Wallerstedt S.* Montelukast and psychiatric disorders in children / S. Wallerstedt, G. Brunlöf, A. Sundström, A. Eriksson // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2009;18(9):858–64.
124. *Cereza G.* Nightmares induced by montelukast in children and adults / G. Cereza, N. Garcia Doladé, J. Laporte // *Eur Respir J.* – 2012;40(6):1574–5.
125. *Ward D.* Clinical antiarrhythmic effects of amiodarone in patients with resistant paroxysmal tachycardias / D. Ward, A. Camm, R. Spurrell // *Br Heart J.* – 1980;44(1):91–5.
126. *Haffajee C.* Efficacy and safety of long-term amiodarone in treatment of cardiac arrhythmias: Dosage experience / C. Haffajee, J. Love, J. Alpert [et al.] // *Am Heart J.* – 1983;106(4):935–43.
127. *Ringqvist A.* Acute and long-term psychiatric side effects of mefloquine: A follow-up on Danish adverse event reports / A. Ringqvist, P. Bech, B. Glenthoj, E. Petersen // *Travel Med Infect Dis.* – 2015;13(1):80–8.
128. *Ritchie C.* Psychiatric side effects of mefloquine: Applications to forensic psychiatry / C. Ritchie, J. Block, R. Nevin // *J Am Acad Psychiatry Law.* – 2013;41(2):224–35.
129. *Peterson A.* Severe neuropsychiatric reaction in a deployed military member after prophylactic mefloquine / A. Peterson, R. Seegmiller, L. Schindler // *Case Rep Psychiatry.* – 2011;2011:350417.
130. *Maertens C.* Inhibition of volume-regulated and calcium-activated chloride channels by the antimalarial mefloquine / C. Maertens, L. Wei, G. Droogmans, B. Nilius // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2000;295(1):29–36.
131. *Gribble F.* The antimalarial agent mefloquine inhibits ATP-sensitive K-channels / F. Gribble, T. Davis, C. Higham [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2000;131(4):756–60.
132. *Weiss S.* Discovery of nonxanthine adenosine A2A receptor antagonists for the treatment of Parkinson's disease / S. Weiss, K. Benwell, I. Cliffe [et al.] // *Neurology.* – 2003;61(11 Suppl. 6):S101–6.
133. *Milatovic D.* Mefloquine neurotoxicity is mediated by non-receptor tyrosine kinase / D. Milatovic, J. Jenkins, J. Hood [et al.] // *Neurotoxicology.* – 2011;32(5):578–85.
134. *Funk W.* Oral preanaesthetic medication for children: Double-blind randomized study of a combination of midazolam and ketamine vs midazolam or ketamine alone / W. Funk, W. Jakob, T. Riedl, K. Taeger // *Br J Anaesth.* – 2000;84(3):335–40.
135. *Alderson P.* Oral premedication for paediatric ambulatory anaesthesia: a comparison of midazolam and ketamine / P. Alderson, J. Lerman // *Can J Anaesth.* – 1994;41(3):221–6.