



¹ Высшая
медицинская школа,
Москва

² Тверской
государственный
медицинский
университет

³ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

Доксиламин: эффективность, безопасность и место в клинической практике

Д.И. Бурчаков¹, К.А. Забалуев², Р.А. Чилова, д.м.н., проф.³

Адрес для переписки: Денис Игоревич Бурчаков, dr.denis.burchakov@gmail.com

Для цитирования: Бурчаков Д.И., Забалуев К.А., Чилова Р.А. Доксиламин: эффективность, безопасность и место в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 44. С. 48–52.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-44-48-52

Доксиламин – конкурентный агонист H₁-гистаминовых рецепторов, обладающий седативным действием. Его используют как средство для лечения инсомнии и тошноты беременных с середины XX в. В статье анализируются доступные на сегодняшний день данные об эффективности, безопасности и особенностях применения доксиламина у лиц с высоким риском развития нежелательных явлений. Обсуждается его место в клинических рекомендациях и руководствах, а также в реальной клинической практике.

Ключевые слова: нарушения сна, антигистаминные средства, доксиламин

Введение

Гистаминергическая система – одна из главных активирующих систем в мозге млекопитающих. Ее структура была описана в 1983–1984 гг. А в 1988 г. M. Jouvet обнаружил присутствующий ей активирующий эффект. Проекция гистаминергической системы идет от туберомамиллярного ядра к нейрогипофизу, в стриатум, гиппокамп, миндалину, неокортекс и множество других структур мозга. Функционально гистаминергическая система связана с орексинергической (активирующей) и ГАМКергической (тормозной) системами. Такое взаимодействие, как предполагается, делает более устойчивым весь механизм, отвечающий за цикл сна и бодрствования [1]. Антигистаминные вещества впервые были синтезированы в 1949 г. С начала 1950-х гг. и по сегодняшний день часть из них, в особенности дифенгидрамин и доксиламин, применяется для лечения нарушений сна. С биохимической точки зрения антигистаминные средства – не антагонисты рецепторов гистамина,

а обратные конкурентные агонисты, которые связываются с рецептором и стабилизируют его в неактивном состоянии. Вследствие этого активность гистаминергической системы падает, и в скором времени возникает сонливость. Этот эффект наиболее выражен при блокировании H₁-гистаминовых рецепторов. Седативный потенциал антигистаминных препаратов первого и второго поколения различается. Препараты первого поколения, обладая высокой липофильностью, легко проникают через гематоэнцефалический барьер. К этой группе относят хлорфенирамин, клемастин, ципрогептадин, дифенгидрамин, доксиламин, гидроксизин, меклозин и прометазин (таблица). Их способность занимать рецепторы достигает 60%. Помимо антигистаминного эти вещества обладают M-холиноблокирующим и альфа-адреноблокирующим действием, а также влияют на 5HT-опосредованную передачу [2, 3]. Антигистаминные средства второго поколения представляют собой

гидрофильные молекулы, которые с трудом попадают в центральную нервную систему. К этой группе относятся цетиризин, левоцетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин. Они намного более селективны, но их способность занимать рецепторы колеблется в пределах от пренебрежимо малой у фексофенадина до 30% у цетиризина [4]. Препараты второго поколения применяют в основном для лечения аллергии, как седативные средства они малоэффективны.

Изучение эффективности доксиламина

По сравнению с другими современными снотворными доксиламин относительно мало изучен. На то есть несколько причин. Прежде всего он проходил регистрацию в 1956 г., когда не существовало общепринятой сегодня трехэтапной процедуры оценки эффективности и безопасности.

С момента выхода на рынок в США и Европе доксиламин продавался без рецепта. Как известно, такие препараты, в отличие от рецептурных препаратов, не нуждаются в активной маркетинговой поддержке, поэтому их сравнительно редко изучают в постмаркетинговых исследованиях. Исключения бывают, когда производитель или дистрибьютор ищет для лекарственного средства новую нишу, однако в случае с доксиламином список показаний для применения не расширялся. Свою роль сыграло и то, что в США как тогда, так и сейчас более популярны препараты на основе дифенгидрамина.



В последние десятилетия XX в., то есть в период становления доказательной медицины, на рынке было уже несколько препаратов доксиламина. Соответственно, качественное исследование по одному из них стало бы инструментом для продвижения всех брендов, что не устраивало ни одну из заинтересованных компаний.

Еще одна причина относительно низкой изученности доксиламина-снотворного – судебная история, связанная с другим препаратом, в состав которого входил доксиламин. В период с 1956 по 1983 г. препарат под торговой маркой Bendectin, содержащий комбинацию пиридоксина и доксиламина, широко использовался для лечения рвоты беременных. Однако в начале 1980-х гг. в США прошла серия судебных процессов. Сторона обвинения настаивала на том, что Bendectin вызывает различные виды врожденных уродств. Несмотря на ряд исследований, которые отрицали такую связь, компания-производитель отозвала препарат с рынка. Это решение было продиктовано финансовыми соображениями: сумма претензий по искам превысила выручку от продажи препарата более чем в три раза. Уже в 1990-е гг. дополнительные исследования подтвердили, что доксиламин безопасен. И только в 2013 г., через 30 лет после отзыва, препарат, содержащий доксиламин и пиридоксин, вернулся в медицинскую практику. Его эффективность и безопасность изучаются и сейчас [5].

Таким образом, в силу разных причин доксиламин нечасто становился предметом исследований и потому редко упоминается в клинических рекомендациях (мы еще вернемся к этому вопросу). Необходимо отметить несправедливость сложившейся ситуации, поскольку доксиламин при должном подходе остается эффективным и безопасным средством. К.Н. Стрыгин (2018) представил исчерпывающий анализ исследований эффективности доксиламина в лечении нарушений сна. Согласно выводам этого обзора, доксиламин обладает снотворными свойствами, сопоставимыми с таковыми золпи-

Сравнительная характеристика антагонистов H₁-гистаминовых рецепторов первого поколения

Вещество	T _{max} , ч	Длительность эффекта, ч	Связь с белками плазмы, %	T _{1/2} , ч	Суточные дозы, мг
Хлорфенирамин	2,8	24,0	72	27,9 ± 8,7	2–8
Дифенгидрамин	1,7	12,0	> 95	9,2 ± 2,5	10–150
Доксепин	2,0	Нет данных	75–80	13,0	25–150
Доксиламин	2,4	7,5	38	10,3	7,5–30
Гидроксизин	2,1	24,0	Нет данных	20,0 ± 4,1	25–300
Клемастин	6,0	До 24,0	Нет данных	21,5	1–6
Хлоропирамин	2,0	6,0	93	14,0	25–200

Примечание. T_{max} – время достижения максимальной концентрации вещества в плазме крови, T_{1/2} – период полувыведения (данные о стандартных отклонениях T_{1/2} указаны в случаях, когда эта информация доступна в литературе).

дема. При этом эффективность доксиламина избирательна – не все пациенты одинаково реагируют на препарат. Важными преимуществами доксиламина являются хорошая переносимость и безопасность. В то же время ценность рассмотренных исследований с позиций доказательной медицины ограничена, поскольку для оценки сна в основном использовались субъективные методы, а в изучаемые группы часто набирали испытуемых без нарушений сна [6].

Безопасность применения доксиламина

Фармакокинетика и метаболизм доксиламина у человека и других млекопитающих, в частности крыс, отличаются. Известно, что доксиламин метаболизируется ферментами CYP 2D6, CYP 1A2, CYP 2C9. Антигистаминные средства первого поколения служат не только субстратом, но и ингибитором CYP 2D6. Это следует учитывать, назначая лекарственные средства, которые задействуют этот метаболический путь: метопролол, трамадол, антипсихотические или антиаритмические препараты, трициклические антидепрессанты.

Время достижения максимальной концентрации доксиламина в плазме крови составляет 2,4 часа, период полувыведения – 10,3 часа. Основная часть выводится с мочой. Фармакодинамика доксиламина дозозависима, интраназальное введение не превосходит пероральное. По существующим оценкам, полужетальная доза (средняя доза, вызывающая гибель 50% подопытных животных) находится в пределах

50–500 мг/кг массы тела, то есть составляет по меньшей мере 3500 мг для взрослого человека весом 70 кг. При отравлении доксиламином могут возникать судороги, спутанность сознания, рабдомиолиз [7].

Вероятно, дети более чувствительны к доксиламину: описан случай летальной передозировки у трехлетнего мальчика, принявшего около 100 таблеток доксиламина/пиридоксина. Однако подобный риск есть только при чрезвычайно сильном отравлении. F. Cantrell и соавт. (2015) установили, что симптомы отравления доксиламином у детей от шести месяцев до пяти лет, принявших препарат в дозе до 37 мг/кг, проходили сами по себе и только в единичных случаях требовали применения активированного угля [8].

В базе данных LiverTox не содержится сведений о токсическом действии доксиламина на печень. Согласно принятой в этой базе классификации, маловероятно, что этот препарат токсичен [9]. Однако у пациентов с нарушениями функции печени дозу доксиламина следует снижать. Доксиламин в виде монотерапии и в сочетании с пиридоксином безопасен для применения на протяжении всей беременности. Согласно метаанализу 24 контролируемых исследований (около 200 000 женщин), прием антигистаминных препаратов в первом триместре не повышал риск врожденных аномалий или даже оказывал протективный эффект (отношение шансов 0,76, 95% ДИ 0,60–0,94) [10]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США признало доксиламин, единственный из всех антигиста-



минных средств, безопасным при беременности (категория А). Комбинированные препараты, содержащие доксиламин и пиридоксин, в РФ не зарегистрированы, поэтому для лечения нарушений сна и рвоты беременных допустимо назначать препараты по отдельности. Желательно не сочетать доксиламин с антидепрессантами.

Согласно базе данных LactMed, посвященной фармакотерапии во время лактации, при эпизодическом приеме доксиламина в маленьких дозах нежелательные явления маловероятны [11]. Тем не менее препараты доксиламина, доступные в РФ, запрещены во время грудного вскармливания ввиду ограниченности имеющихся сведений.

Риск развития привыкания и зависимости на фоне приема доксиламина

Механизм привыкания к антигистаминным препаратам не известен. Специальных исследований, в которых бы изучалось развитие привыкания и зависимости на фоне использования доксиламина, в литературе обнаружить не удалось. В одном двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании 15 здоровых мужчин от 18 до 50 лет получали 50 мг дифенгидрамина или плацебо. В первые дни уровень сонливости в группе дифенгидрамина был выше, чем в группе плацебо, но уже к четвертому дню результаты сравнялись. Таким образом, при применении 50 мг дифенгидрамина полное привыкание возникло за три полных дня [12]. Согласно клиническому опыту, эффективность доксиламина снижается через пять – семь дней. Однако, как и для всех антигистаминных препаратов, ответ разных пациентов на терапию вариабелен. Доксиламин сам по себе не вызывает зависимости, но злоупотребление несколькими препаратами одновременно способно привести к негативным последствиям. Так, в Австралии было проведено исследование, в ходе которого анализировались медицинские данные населения трех штатов, то есть примерно 18,6 млн человек [13]. Был выявлен 441 слу-

чай непреднамеренного летального исхода, связанного с злоупотреблением кодеином в различных комбинациях с другими лекарствами. В 79% случаев умершие люди принимали алкоголь, другие опиаты, бензодиазепины, запрещенные наркотические вещества, психотропные препараты. В общей выборке доксиламин был обнаружен в 102 (23%) случаях. Авторы указывают, что совместный прием доксиламина и кодеина может усиливать угнетающее воздействие на дыхательный центр. В то же время очевидно, что ведущая роль в этом процессе принадлежит кодеину, доступ к которому, равно как и к другим опиатам, нужно контролировать. Аргументов в пользу гипотезы об аддитивном потенциале доксиламина авторы не приводят. Таким образом, рекомендуя доксиламин, следует придерживаться инструкции и с осторожностью назначать его пациентам из групп риска по злоупотреблению психоактивными веществами.

Особые случаи применения доксиламина

Антигистаминные препараты практически не влияют на синтез и высвобождение гистамина. Поэтому потенциальные нежелательные явления на фоне приема доксиламина возникают из-за их действия на рецепторы. Сухость слизистой рта, обострение глаукомы и потенциальное снижение когнитивных функций связаны с М-холиноблокирующим эффектом, а ухудшение течения гиперплазии простаты – с альфа-адреноблокирующим. Нарушения сенсорных и моторных реакций вызваны гистаминергическим и М-холиноблокирующим эффектом.

Анализируя данные о безопасности доксиламина, приходится опираться на сведения об антигистаминных препаратах первого поколения в целом. Все они влияют на способность управлять транспортными средствами и механизмами. При этом данных именно по доксиламину в литературе не встречается [14]. Так или иначе, назначая доксиламин, следует рекомендовать пациентам воздержаться от управления автомобилем в утренние часы.

Гистамин участвует в сенсорных и моторных реакциях, поэтому подавление его активности связано с повышенным риском падений. Н. Cho и соавт. (2018) указывают на то, что антигистаминные средства увеличивают риск травматичных падений и переломов у пожилых людей. Согласно результатам мета-анализа пяти исследований, отношение шансов составило 2,03 (95% ДИ 1,49–2,76, $p = 0,41$, $I^2 = 0\%$) [15]. Полученных данных достаточно для того, чтобы ограничить применение антигистаминных препаратов первого поколения у пожилых пациентов с высоким риском падения.

Суррогатным маркером риска назначения антигистаминных препаратов можно считать возраст старше 65 лет. Согласно инструкциям к лекарственным средствам, содержащим доксиламин, у пациентов такого возраста их надо использовать с осторожностью. Однако у женщин в связи с высокой распространенностью постменопаузального остеопороза риск может быть значительно выше даже в более молодом возрасте. Именно поэтому важно спрашивать пациента, имели ли место эпизоды падения за последний год, и если их было два или больше, то по возможности ограничить использование антигистаминных средств.

Антигистаминные препараты первого поколения способны влиять на когнитивные функции. Однако сила этого эффекта и его клиническая значимость остаются спорными. В одном крупном проспективном исследовании оценивалась возможная взаимосвязь применения холинергических препаратов и риска деменции. Выяснилось, что эта связь действительно существовала и отмечалась в основном на фоне приема трициклических антидепрессантов, антигистаминных препаратов первого поколения и препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря. В то же время сила этой связи была умеренной, и сам эффект проявлялся только как накопительный при постоянной и долгосрочной терапии (в течение трех и более лет). Связь была убедительно показана для таких препаратов, как хлорфенирамин, меклозин, доксепин, оксибу-



тин и оланзапин [16]. Доксиламина среди них нет. Кроме того, надо учитывать, что толерантность при терапии доксиламином развивается в течение нескольких дней, поэтому его способность негативно влиять на когнитивные функции маловероятна. Вместе с тем, рекомендуя доксиламин, необходимо предупредить пациента о важности краткого курса приема препарата.

Нужно помнить, что антигистаминные препараты способны обострить течение глаукомы – состояния, связанного с повышенным внутриглазным давлением. В частности, описаны случаи повышения внутриглазного давления на фоне использования прометазина, циметидина, ранитидина [17]. Механизм этого эффекта связан со зрачковым блоком, обусловленным холиноблокирующим действием. По этой причине доксиламин, как и другие препараты с подобным эффектом, противопоказан при закрытоугольной глаукоме. На случай, если пациент не проходил обследования у офтальмолога, полезно знать факторы риска (пожилой возраст, женский пол, дальнозоркость) и рекомендовать консультацию специалиста.

Считается, что антигистаминные средства первого поколения могут негативно влиять на сердечную функцию. Однако только в 2015 г. был опубликован первый представительный обзор, объединивший данные фармаконадзора различных европейских стран и поставивший цель выяснить, какие из антигистаминных средств представляют относительно большую или меньшую опасность для сердечно-сосудистой системы. Были проанализированы данные за 2004–2011 гг. по всем случаям «пируэтной тахикардии» (torsades des pointes), аномалий QT, желудочковой аритмии и остановки сердца и связанной с ней смерти. Выяснилось, что большая часть нефатальных нарушений ритма связана с дифенгидраминами. Был сделан вывод о том, что доксиламин относится к действующим веществам с относительно меньшим уровнем опасности для сердечно-сосудистой системы [18].

Доксиламин противопоказан при заболеваниях предстательной железы, нарушающих отток мочи. В литературе не удалось обнаружить прямых указаний на связь именно доксиламина с отягощением этого заболевания. Доксиламин попадает под запрет вместе с другими антигистаминными средствами первого поколения, в особенности дифенгидраминами и хлорфенираминами [19].

Доксиламин в мировой клинической практике

В отдельных клинических рекомендациях есть указания на применение доксиламина, несмотря на слабую доказательную базу. Например, в обзоре методов лечения инсомний, выполненном E. Ringdahl и соавт. (2004), упоминается о том, что дифенгидрамин и доксиламин – широко распространенные безрецептурные средства, при использовании которых следует, однако, учитывать риски у пожилых людей. В положении Британской ассоциации психофармакологии (2010) указывается на ограниченное место антигистаминных препаратов в лечении инсомний. Отмечается, что их могут назначать психиатры и врачи первого звена, особенно при инсомнии, вызванной синдромом отмены алкоголя или лекарственного средства. Кроме того, их допустимо применять для того, чтобы избежать риска кросс-зависимости [20]. Эксперты Европейского руководства по лечению инсомний (2017) отмечают низкое качество доказательной базы эффективности антигистаминных препаратов. В связи с этим они не рекомендуются к использованию при инсомниях [21]. В этом руководстве относительно мало внимания уделяется вопросам терапии острой инсомнии и не освещается вопрос нарушений сна у беременных. В гайдлайне Американской врачебной коллегии (2016) по лечению хронической инсомнии кратко указывается, что давно применяемые антигистаминные препараты, в частности дифенгидрамин и тразодон, не были в достаточной мере изучены и далее они не рассматриваются [22]. Что касается отечественных рекомендаций по лечению инсомнии, то

в них доксиламин позиционируется как более современный по сравнению с дифенгидраминами препарат. В клинической практике ему отводится роль средства для коррекции кратковременных расстройств сна и расстройств сна у беременных [23]. В руководстве Американской академии медицины сна (2017) также указывается на низкое качество доказательной базы по антигистаминным препаратам. В основные положения вынесена рекомендация не использовать дифенгидрамин в лечении инсомнии. Доксиламин в руководстве не упоминается, поскольку, как было сказано выше, в США он назначается существенно реже, чем дифенгидрамин [24].

Таким образом, можно выделить ряд показаний для применения доксиламина.

1. Острая инсомния, вызванная одним или несколькими стрессовыми факторами: конфликт на работе и в межличностных отношениях, серьезное заболевание у самого человека или его ближайшего окружения, потеря или смена работы, утраты и др. [25].

2. Инсомния, возникшая как проявление синдрома отмены алкоголя или какого-либо лекарственного средства [20].

3. Инсомния на фоне лекарственной зависимости, в частности при длительном приеме снотворных, действующих на постсинаптический ГАМКергический комплекс (как правило, бензодиазепинов) и необходимость перехода на антагонист рецепторов другого нейромедиатора [1].

4. Расстройства сна в течение всей беременности, но не в период лактации [23].

Одним из препаратов доксиламина, доступных в России, является препарат Реслип (АО «ФП «Оболенское»). По показателям сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности он соответствует оригинальному препарату доксиламина. Реслип назначается при проходящих нарушениях сна в дозе 7,5–15 мг сроком на два – пять дней перед сном. *

Работа выполнена при поддержке АО «ФП «Оболенское».

Неврология



Литература

1. Ковальзон В.М. Роль гистаминергической системы головного мозга в регуляции цикла бодрствование – сон // Физиология человека. 2013. Т. 39. № 6. С. 13–23.
2. Simons F.E. Advances in H1-antihistamines // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. № 21. P. 2203–2217.
3. Martínez-Gómez M.A., Carril-Avilés M.M., Sagrado S. et al. Characterization of antihistamine-human serum protein interactions by capillary electrophoresis // J. Chromatogr. A. 2007. Vol. 1147. № 2. P. 261–269.
4. Tashiro M., Sakurada Y., Iwabuchi K. et al. Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography // J. Clin. Pharmacol. 2004. Vol. 44. № 8. P. 890–900.
5. Slaughter S.R., Hearn-Stokes R., van der Vlugt T., Joffe H.V. FDA approval of doxylamine-pyridoxine therapy for use in pregnancy // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. № 12. P. 1081–1083.
6. Стрыгин К.Н. Роль центральных блокаторов гистаминовых рецепторов в лечении инсомнии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 4-2. С. 73–82.
7. Pelsler A., Müller D.G., du Plessis J. et al. Comparative pharmacokinetics of single doses of doxylamine succinate following intranasal, oral and intravenous administration in rats // Biopharm. Drug Dispos. 2002. Vol. 23. № 6. P. 239–244.
8. Cantrell F.L., Clark A.K., McKinley M., Qozi M. Retrospective review of unintentional pediatric ingestions of doxylamine // Clin. Toxicol. 2015. Vol. 53. № 3. P. 178–180.
9. Doxylamine // LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2017.
10. Seto A., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis // Am. J. Perinatol. 1997. Vol. 14. № 3. P. 119–124.
11. Doxylamine // Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2018.
12. Richardson G.S., Roehrs T.A., Rosenthal L. et al. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines // J. Clin. Psychopharmacol. 2002. Vol. 22. № 5. P. 511–515.
13. Hopkins R.E., Dobbin M., Pilgrim J.L. Unintentional mortality associated with paracetamol and codeine preparations, with and without doxylamine, in Australia // Forensic Sci. Int. 2018. Vol. 282. P. 122–126.
14. Popescu F.D. H1 antihistamines and driving // J. Med. Life. 2008. Vol. 1. № 3. P. 262–268.
15. Cho H., Myung J., Suh H.S., Kang H.Y. Antihistamine use and the risk of injurious falls or fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis // Osteoporos. Int. 2018. Vol. 29. № 10. P. 2163–2170.
16. Gray S.L., Anderson M.L., Dublin S. et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study // JAMA Intern. Med. 2015. Vol. 175. № 3. P. 401–407.
17. Badhu B.P., Bhattarai B., Sangraula H.P. Drug-induced ocular hypertension and angle-closure glaucoma // Asia Pac. J. Ophthalmol. 2013. Vol. 2. № 3. P. 173–176.
18. Poluzzi E., Raschi E., Godman B. et al. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): combining adverse event reports with drug utilization data across Europe // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 3. ID e0119551.
19. Zaman Huri H., Hui Xin C., Sulaiman C.Z. Drug-related problems in patients with benign prostatic hyperplasia: a cross sectional retrospective study // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 1. ID e86215.
20. Wilson S.J., Nutt D.J., Alford C. et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders // J. Psychopharmacol. 2010. Vol. 24. № 11. P. 1577–1601.
21. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // J. Sleep Res. 2017. Vol. 26. № 6. P. 675–700.
22. Qaseem A., Kansagara D., Forcica M.A. et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians // Ann. Intern. Med. 2016. Vol. 165. № 2. P. 125–133.
23. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. № 2. С. 41–51.
24. Sateia M.J., Buysse D.J., Krystal A.D. et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline // J. Clin. Sleep Med. 2017. Vol. 13. № 2. P. 307–349.
25. Мельников А.Ю. Острая инсомния: естественное течение и возможности коррекции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 4-2. С. 28–35.

Doxylamine: Efficiency, Safety and the Place in the Clinical Practice

D.I. Burchakov¹, K.A. Zabaluyev², R.A. Chilova, MD, PhD, Prof.³

¹ Higher Medical School, Moscow

² Tver State Medical University

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Denis I. Burchakov, dr.denis.burchakov@gmail.com

Doxylamine is an inverse agonist of histamine H₁-receptors with a sedating effect. It is used to treat sleep disorders and hyperemesis gravidarum since the middle of the 20th century. The review contains the available data on its effectiveness, safety concerns, and the peculiarities of prescription in patients with high risk of adverse events. The place of doxylamine in clinical guidelines and in real clinical place is discussed.

Key words: sleep disorders, antihistamines, doxylamine