https://doi.org/10.17116/jnevro20171174256-59

Эффективность препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии: многоцентровое открытое сравнительное рандомизированное исследование

А.Ю. МЕЛЬНИКОВ[1]*, С.Ю. ЛАВРИК[2], Л.Ф. БИКБУЛАТОВА[3], И.Г. РАГИНЕНЕ[4], Я.А. ИВАНОВА[5], А.В. ЗАХАРОВ[6]

[1]ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Москва, Россия; [2]ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», Иркутск, Россия; [3]Группа клиник специализированной медицины «Медицинский стандарт», Уфа, Россия; [4]Центр эстетической медицины «Реновацио», Красноярск, Россия; [5]ФГБУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины», Новосибирск, Россия; [6]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности препарата реслип (доксиламин) при острой инсомнии по сравнению с препаратом донормил. **Материал и методы.** В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании приняли участие 6 медицинских центров Российской Федерации. В исследование включили 60 пациентов с острой инсомнией в возрасте от 30 до 59 лет, рандомизированых в две группы. Больным одной группы назначали препарат реслип, другой — донормил в одинаковой дозе и по аналогичной схеме. **Результаты.** В обеих группах у большинства пациентов было достигнуто улучшение клинических проявлений острой инсомнии. Выраженность инсомнии, дневная сонливость, ухудшения качества сна в обеих группах снизились с высокой степенью статистической достоверности. Побочные эффекты приема препаратов встречались редко и в большинстве случаев не стали причиной прекращения терапии. Достоверных различий по результатам лечения препаратами реслип и донормил выявлено не было. **Заключение.** Краткосрочный прием препаратов доксиламина оказывает выраженный положительный клинический эффект при острой инсомнии и сочетается с удовлетворительной переносимостью пациентами. Отечественный препарат доксиламина реслип по клинической эффективности и переносимости не отличается от препарата донормил и может применяться в клинической практике для лечения острой инсомнии.

Ключевые слова: *доксиламин, реслип, острая инсомния, лечение инсомнии, лечение бессонницы.*

Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study

A.YU. MELNIKOV, S.YU. LAVRIK, L.F. BIKBULATOVA, I.G. RAGINENE, YA.A. IVANOVA, A.V. ZAKHAROV

Research and Clinical Center of Otorhinolaryngology by Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia; Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia; National Medical Holding «Medstandart», Ufa, Russia; Center for Aesthetic Medicine «Renovacio», Krasnoyarsk, Russia; Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of Physiology and Basic Medicine», Novosibirsk, Russia; Samara State Medical University, Samara, Russia

Objective. Evaluate the efficiency of reslip (doxylamine) in short-term insomnia in comparison with donormyl in multicenter comparative randomized study. **Material and methods.** The study was conducted in 6 medical centers and included 60 patients aged from 30 to 59 years with short-term insomnia. Patients were divided into two groups: in first one patients took reslip and in the second one donormyl in same dosage and regimen. **Results.** The complete clinical remission of insomnia was achieved in majority of patients in both groups. Indicators of insomnia severity, sleep quality and daytime sleepiness in both groups improved with a high significance. Side effects were mild and in most cases did not result in treatment cessation. No significant differences between the groups in terms of clinical efficacy were found. **Conclusion.** Short-term doxylamine intake causes significant positive clinical effect in short-term insomnia with satisfactory acceptability by patients. Russian doxylamine Reslip correlates well with donormil regarding the clinical efficacy and acceptability and can be used in clinical practice for the short-term insomnia treatment.

Keywords: *doxylamine, reslip, short-term insomnia, acute insomnia, insomnia treatment.*

Инсомния (бессонница) — широко распространенное патологическое состояние, охватывающее, по опубликованным эпидемиологическим данным, 9—15% взрослой популяции населения стран мира [1], причем в России, по результатам опроса, ее частота может достигать 20% [2]. Для инсомнии характерны повторяющиеся проблемы с инициацией, продолжительностью, непрерывно-

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: rossleep@yandex.ru

стью или качеством сна, которые возникают на фоне достаточного времени и условий для сна и сопровождаются нарушением дневной активности. Кратковременные (продолжительностью до 3 мес) инсомнические расстройства, которые в Международной классификации нарушений сна (ICSD-3) [3] отнесены к острой (кратковременной) инсомнии, возникают чаще всего на фоне стрессовых ситуаций и в те или иные периоды жизни и отмечаются у большинства людей [4]. Актуальность проблемы острой инсомнии связана с тем, что при наличии определенных предрасполагающих и закрепляющих факторов и при отсутствии адекватного лечения, она легко трансформируется в хроническую, которая гораздо хуже поддается коррекции и становится причиной существенного ухудшения состояния здоровья.

Среди лекарственных средств со снотворным эффектом, применяемых для лечения инсомнии, широко известны блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов дифенилгидрамин и доксиламина сукцинат (доксиламин). Доксиламин, появившийся на фармацевтическом рынке в 1948 г. [5], обладает выраженным антигистаминным, седативным и противорвотным эффектом (благодаря последнему применяется в комплексной терапии тошноты у беременных). В ряде исследований был продемонстрирован положительный эффект препаратов доксиламина при лечении инсомнии, сравнимый с эффектом бензодиазепинов и так называемых Z-гипнотиков [6, 7]. Препараты, в которых действующим веществом является доксиламин (препараты доксиламина), в большинстве стран относятся к снотворным безрецептурного отпуска. Они не вызывают зависимости и феномена отмены, могут применяться при апноэ сна и во время беременности, когда большинство других снотворных противопоказаны. Ограничения к использованию доксиламина при лечении инсомнии: холинолитический эффект препарата, возможность развития таких побочных действий, как сухость во рту, сердцебиение, запор, задержка мочи, головная боль, тремор, головокружение, нарушение аккомодации, сонливость после пробуждения и др. Однако побочные действия препарата редко бывают резко выражены и поэтому чаще всего не являются причиной отмены приема. Основным показанием к применению доксиламина являются преходящие расстройства сна. При хронической инсомнии его использование не обосновано патогенетически и может сопровождаться формированием толерантности.

На фармацевтическом рынке Российской Федерации до последнего времени единственным препаратом доксиламина был донормил («Бристол-Майерс Сквибб», Франция). В 2013 г. прошел регистрацию и был включен в Государственный реестр лекарственных средств отечественный препарат доксиламина реслип (фармацевтическое предприятие «Оболенское»).

Цель настоящего исследования — оценка эффективности препарата реслип при острой инсомнии по сравнению с препаратом донормил.

Материал и методы

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании принимали участие 6 медицинских центров: ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России (Москва), ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Иркутск), группа клиник специализированной медицины «Медицинский стандарт» (Уфа), Центр эстетической медицины «Реновацио» (Красноярск), ФГБНУ «Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины» (Новосибирск), ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (Самара). Организатором и координатором исследования выступила общероссийская общественная профессиональная организация «Российское общество сомнологов».

В исследование включили 60 пациентов, в том числе 35 (58,3%) женщин и 25 (41,7%) мужчин, в возрасте от 30 до 59 лет, средний возраст 43,7±1,04 года ($M \pm m$), страдающих преходящими расстройствами сна с частотой 3 и более раз в неделю продолжительностью менее 3 мес, которым был впервые установлен диагноз острой инсомнии. Критерии исключения: повышенная чувствительность к доксиламину или другим компонентам препаратов и противопоказания к их приему (закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция), заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации, установленный диагноз синдрома обструктивного апноэ сна или его высокая вероятность, наличие или высокая вероятность других нарушений сна, выраженные когнитивные нарушения, алкоголизм, лекарственная или наркотическая зависимость.

Пациенты были рандомизированы по порядковому номеру в две равных по численности группы, не различающиеся по возрасту и полу: группу Р (контрольная) и группу Д (сравнения) **(табл. 1)**.

Пациентам группы Р (n=30) назначали препарат реслип в дозе 15 мг перорально за 15—30 мин до отхода ко сну ежедневно в течение 7—10 дней. Пациенты группы Д (n=30) принимали препарат донормил в аналогичной дозе и по аналогичной схеме. До начала лечения обследуемые обеих групп заполняли опросники для оценки тяжести инсомнии, субъективного качества сна и уровня дневной сонливости: Индекс тяжести инсомнии (ИТИ), Питтсбургскую

Таблица 1. **Половозрастной состав групп больных**

Группа	Средний возраст, годы (*M*±*m*)	Женщины, *n*	Мужчины, *n*
Группа Р	44,5±1,52	17	13
Группа Д	42,9±1,43	18	12

Таблица 2. **Исходные оценки в группах по шкалам ИТИ, ПШКС и ЭШДС**

Шкала	Группа Р	Группа Д	Доверительный критерий (*t*), уровень значимости различий (*p*)
ИТИ, баллы (*M*±*m*)	18,8±0,61	17,3±0,47	*t*=0,95, *p*>0,05
ПШКС, баллы (*M*±*m*)	12,7±0,48	12,9±0,47	*t*=0,30, *p*>0,05
ЭШДС, баллы (*M*±*m*)	8,7±0,81	8,2±0,80	*t*=0,44, *p*>0,05

шкалу качества сна (ПШКС) и Эпвортскую шкалу дневной сонливости (ЭШДС). После окончания терапии опросники заполнялись повторно и врач-исследователь оценивал ее клиническую эффективность (полная, частичная, отсутствие, ухудшение) и связь с приемом препарата. На протяжении всего времени исследования оценивались побочные эффекты. Обработку данных проводили методами статистической обработки.

Результаты

Исходные оценки тяжести инсомнии, субъективного качества сна и уровня дневной сонливости в группах существенно не различались **(табл. 2)**.

По оценке врача-исследователя, в группе Р у 17 из 30 (56,7%) пациентов достигнута полная клиническая эффективность лечения острой инсомнии, полностью или частично связанная с приемом препарата, у 12 (40%) — частичная клиническая эффективность, в 1 (3,3%) случае наблюдали отсутствие клинической эффективности. В группе Д у 18 из 30 (60%) пациентов отмечена полная клиническая эффективность, полностью или частично связанная с приемом препарата, у 8 (26,7%) — частичная клиническая эффективность, у 2 (6,7%) — отсутствие клинической эффективности, у 2 (6,7%) — ухудшение течения острой инсомнии. Различия между группами оказались статистически недостоверными.

После проведенного лечения в группе Р показатель ИТИ снизился до 8,5±0,89 балла (*t*=9,55; *p*<0,001), ПШКС — до 8,4±0,41 балла (*t*=6,81; *p*<0,001), ЭШДС — до 4,2±0,50 балла (*t*=4,24; *p*<0,001). В группе Д показатель ИТИ снизился до 9,1±0,97 балла (*t*=7,61; *p*<0,001), ПШКС — до 8,8±0,62 балла (*t*=5,27; *p*<0,001), ЭШДС — до 4,6±0,67 балла (*t*=3,45; *p*<0,01). Статистически достоверных различий по результатам после лечения между группами не обнаружили.

В группе Р побочные эффекты наблюдали у 3 (10%) пациентов, в том числе у 2 — сонливость утром после пробуждения, у 1 — головная боль. Во всех случаях побочные эффекты были несущественными и не послужили причиной отмены приема препарата. В группе Д побочные эффекты появились у 7 (23,3%) пациентов: у 2 — тремор, у 1 — сонливость утром после пробуждения, у 1 — головная боль, у 1 — легкое головокружение, у 1 — отсутствие аппетита после пробуждения. В основном (у 5) побочные эффекты были несущественными и не послужили причиной отмены приема препарата. В 2 случаях (тремор) препарат был отменен. Достоверных различий по частоте побочных эффектов между группами не выявили.

Обсуждение

По данным проведенного исследования, в обеих группах у пациентов с острой инсомнией, получавших препараты доксиламина, получен явный положительный эффект. Клиническая эффективность препаратов доксиламина распространялась как на степень выраженности инсомнии, так и на субъективное качество сна и проявления дневной сонливости. Купирование симптоматики острой инсомнии, которая чаще всего проявлялась нарушениями засыпания и поддержания непрерывности сна, за счет седативного эффекта доксиламина может существенно препятствовать хронизации нарушений сна и предупреждать подключение закрепляющих бессонницу психофизиологических механизмов. Эти выводы соответствуют результатам применения доксиламина при инсомнии как в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании [8], так и в открытых исследованиях [6, 9].

Побочные эффекты применения доксиламина встречались не редко (более 10%), что соответствует результатам предшествующих исследований [7], но не отличались тяжестью и в большинстве случаев не стали причиной отмены приема препарата. Это согласуется со сложившейся практикой безрецептурного отпуска доксиламина в аптечных учреждениях, поскольку он обладает низкой токсич-

ностью и его прием не приводит к формированию зависимости.

Проведенное исследование убедительно продемонстрировало, что новый отечественный препарат реслип не уступает по своей лечебной активности хорошо известному и зарекомендовавшему себя с положительной стороны препарату донормил. Это касается влияния как на выраженность острой инсомнии, так и на субъективное качество сна, и на нарушение активности дневного бодрствования.

Кроме того, была отмечена тенденция к большей выраженности лечебного эффекта препарата реслип и его лучшая переносимость, заключающаяся в меньшей частоте побочных эффектов при его применении, по сравнению с препаратом донормил, хотя уровня статистической достоверности достигнуто не было. В связи с этим необходимо проведение дополнительных исследований по сравнению препаратов реслип и донормил на большей популяции пациентов с острой инсомнией.

Краткосрочный прием препаратов доксиламина оказывает выраженный положительный клинический эффект при острой инсомнии и сочетается с удовлетворительной переносимостью пациентами. Отечественный препарат доксиламина реслип по клинической эффективности и переносимости не отличается от препарата донормил и может применяться в клинической практике для лечения острой инсомнии.

Исследование выполнено в рамках договора между Российским обществом сомнологов и АО «ФП «Оболенское».

ЛИТЕРАТУРА

1. Ohayon M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*. 2002;6(2):97-111. https://doi.org/10.1053/smrv.2002.0186
2. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность нарушений сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(6):64-67. [Golenkov AV, Poluektov MG. Rasprostranennost' narushenii sna u zhitelei Chuvashii (dannye sploshnogo anketnogo oprosa). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(6):64-67. (In Russ.)].
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
4. Ellis J, Perlis M, Neale L, Espie C, Bastien C. The natural history of insomnia: Focus on prevalence and incidence of acute insomnia. *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(10):1278-1285. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.07.001
5. Brown BB, Werner HW. The effects of decapryn succinate, a new antihistamine agent, in some natural and acquired hypersensitivities in animals; 2-[alpha-dimethylaminoethoxy)-alpha-methyl-benzyl] pyridine succinate. *Annals of allergy*. 1948;6(2):122-130.
6. Левин Я.И., Стрыгин К.Н. Донормил в терапии инсомнии. *Лечение нервных болезней*. 2005;6(2):16. [Levin YaI, Strygin KN, Donormil v *terapii insomnii. Lechenie nervnykh bolezni*. 2005;6(2):16. (In Russ.)].
7. Vande Griend J, Anderson, S. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2012;52(6):210-219. https://doi.org/10.1331/JAPhA.2012.12051
8. Smith G, Smith P. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1985;37(5):549-557. https://doi.org/10.1038/clpt.1985.87
9. Смирнов А.А., Густов А.В., Желтова О.Ю. Эффективность применения Донормила в лечении инсомний у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;106(3):56-57. [Smirnov AA, Gustov AV, Zheltova OYu. Effektivnost' primeneniya Donormila v lechenii insomnii u bol'nykh distsirkulyatornoi entsefalopatiei. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(3):56-57. (In Russ.)].