

Лекарственно-индуцированная гиперсомния

Остроумова Т.М.¹, Остроумова О.Д.^{1,2}, Филиппова А.В.², Гусева Т.Ф.³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва
¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Дневная сонливость может быть проявлением различных соматических, неврологических и психических заболеваний, а также развиваться при злоупотреблении и/или отмене различных лекарственных средств (ЛС). Вызванная приемом ЛС дневная сонливость расценивается как лекарственно-индуцированная гиперсомния (ЛИГ). ЛИГ относится к числу наиболее часто регистрируемых эффектов и/или побочных эффектов ЛС. Распространенность ЛИГ варьирует в широких пределах и может достигать 75% на фоне применения отдельных препаратов. Факторы риска ЛИГ, как и при многих других лекарственно-индуцированных заболеваниях и синдромах, включают пожилой и старческий возраст, нарушение метаболизма ЛС, концентрацию ЛС в сыворотке крови, способ и кратность введения ЛС, разовые и суточные дозы ЛС и др. ЛИГ могут возникать как на фоне приема ЛС, вызывающих седацию, так и на фоне отмены психостимуляторов и других активирующих психотропных ЛС. Наиболее часто развитие ЛИГ ассоциировано с приемом леводопы-карбидопы, антипсихотиков, антидепрессантов. Патогенез ЛИГ сложен, связан с многими факторами, механизмом действия отдельных ЛС и наличием сопутствующих заболеваний. В статье обсуждаются оценка риска развития ЛИГ на фоне различных ЛС, диагностика и тактика ведения подобных пациентов.

Ключевые слова: гиперсомния; лекарственно-индуцированная гиперсомния; лекарственные средства; нежелательные лекарственные реакции; побочные эффекты.

Контакты: Татьяна Максимовна Остроумова; t.ostroumova3@gmail.com

Для ссылки: Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Филиппова АВ, Гусева ТФ. Лекарственно-индуцированная гиперсомния. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-117-122

Drug-induced hypersomnia

Ostroumova T.M.¹, Ostroumova O.D.^{1,2}, Filippova A.V.², Guseva T.F.³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow; ³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Str., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³20, Delegatskaya Str., Build. 1, Moscow 127473, Russia

Daytime somnolence may be a symptom of different somatic, neurological and psychiatric diseases and develop due to abuse and/or discontinuation of various medications. Drug-induced hypersomnia (DIH) is defined as hypersomnolence caused by the intake of multiple drugs. DIH is one of the most frequently reported effects and/or side effects of drugs. DIH prevalence varies widely and can be as high as 75% in patients receiving specific medications. DIH risk factors include elderly and senile age, impaired drug metabolism, serum drug concentration, method and frequency of drug administration, single and daily doses of drugs, etc., as in many other drug-induced diseases and syndromes. DIH can occur both due to sedative agents administration and withdrawal of psychostimulants and other activating psychotropic medications. Most often, the development of DIH is associated with the use of levodopa-carbidopa, antipsychotics, antidepressants. The pathogenesis of DIH is complex and multifactorial and is associated with the mechanism of action of individual drugs and the presence of concomitant diseases. The article discusses the risk assessment of DIH development due to various medications, diagnosis and management tactics of patients with DIH.

Keywords: hypersomnia; drug-induced hypersomnia; medication; adverse drug reaction; side effects.

Contacts: Tatiana Maksimovna Ostroumova; t.ostroumova3@gmail.com

For reference: Ostroumova TM, Ostroumova OD, Filippova AV, Guseva TF. Drug-induced hypersomnia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021;13(2):117–122. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-117-122

Повышенная сонливость в течение дня — довольно частая жалоба среди пациентов любого возраста. Несмотря на то что недостаток ночного сна является основной и самой очевидной причиной подобных жалоб, необходимо помнить, что дневная сонливость может служить проявлением различных соматических, неврологических и психических

заболеваний, а также быть вызвана злоупотреблением различными лекарственными средствами (ЛС) и/или их отменой. Патологическую дневную сонливость принято обозначать термином «гиперсомния» [1, 2]. Лекарственно-индуцированные гиперсомнии (ЛИГ) относятся к числу наиболее часто регистрируемых эффектов и/или побочных эффектов

ЛС. Наличие ЛИГ имеет значительные негативные личные и социальные последствия для пациента, включая увеличение риска дорожно-транспортных происшествий [3]. Согласно Международной классификации нарушений сна 3-го пересмотра ЛИГ выделяют в отдельную группу — «Гиперсомния при приеме лекарственных или других препаратов» [1, 2]. ЛИГ характеризуются увеличением продолжительности ночного сна, сонливостью в дневное время или внезапными дневными засыпаниями [2].

Диагностические критерии ЛИГ следующие (необходимо наличие всех критериев) [2]:

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

ЛИГ могут возникать как на фоне приема ЛС, вызывающих седацию, так и при отмене психостимуляторов и других активирующих психотропных ЛС. При этом если психостимуляторы применялись для терапии другого заболевания, сопровождающегося гиперсомнией (например, нарколепсии), то диагноз ЛИГ не устанавливается.

Существует большое количество групп ЛС, прием которых ассоциируется с развитием ЛИГ: бензодиазепины, трициклические и тетрациклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), антигистаминные препараты, нейролептики и др. (см. таблицу).

Распространенность и факторы риска

В общей популяции гиперсомнии встречаются у 4–6% людей, а среди лиц, имеющих другие нарушения сна, их распространенность может достигать 30%. Гиперсомнии чаще встречаются у мужчин, возможно, в связи с более частой распространенностью у них синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [8]. Распространенность ЛИГ неизвестна, имеются лишь данные о ее развитии на фоне приема различных ЛС (см. таблицу). Так, например, на фоне приема клонидина и метилдопы она может достигать 75%, а при приеме ламотриджина — всего 5% [8].

Факторы риска ЛИГ недостаточно изучены. Однако, как и при многих других лекарственно-индуцированных заболеваниях и синдромах, к ним можно отнести пожилой и старческий возраст, нарушение метаболизма ЛС в печени у пациентов с заболеваниями печени, нарушенное выведение ЛС у пациентов с болезнями почек, фармакокинетические свойства самих ЛС, позволяющие проникать через гематоэнцефалический барьер, концентрация ЛС в сыворотке крови, способ и кратность введения ЛС, разовые и суточные дозы ЛС [7].

ЛС, вызывающие ЛИГ, и механизмы развития гиперсомнии

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИГ, а также механизмы развития последних суммированы в таблице. Перейдем к рассмотрению отдельных классов препаратов.

Снотворные ЛС

Бензодиазепиновые и, в меньшей степени, небензодиазепиновые снотворные средства (Z-препараты) могут приводить к развитию ЛИГ. Хотя Z-препараты обладают менее выраженным седативным эффектом по сравнению с бензодиазепинами, имеются данные о развитии ЛИГ на фоне их применения, особенно при приеме высоких доз золпидема (70–390 мг) [9].

Также следует учитывать, что бензодиазепиновые снотворные препараты могут усиливать симптомы различных расстройств движений во сне (например, синдрома периодических движений конечностей), приводя таким образом к сонливости в дневное время [10].

Антидепрессанты

Наиболее часто ЛИГ встречаются на фоне приема седативных антидепрессантов: трициклических (амитриптилин [11] и имипрамин [12]) и тетрациклических (тразодон [13] и мirtазапин [14]). Так, по данным Кокрейновского обзора [11], риск нарушений сна (включая ЛИГ) на фоне применения амитриптилина в 5,5 раза выше по сравнению с плацебо. В связи с седативным эффектом данных ЛС их довольно часто используют для лечения инсомнии, однако следует помнить, что они обладают достаточно длительным периодом полувыведения (около 7–30 ч) и, соответственно, могут приводить к ЛИГ в дневное время [15].

Реже ЛИГ вызывают СИОЗС (пароксетин, флуоксетин и др.) и СИОЗСН [14–16]. Подобные нежелательные лекарственные реакции (НЛР) чаще встречаются у пожилых пациентов [16].

Антипсихотики

Механизм развития ЛИГ на фоне применения антипсихотических препаратов наиболее вероятно связан с влиянием на дофаминовые D2-рецепторы, а с антагонизмом к гистаминовым, α_1 -адренергическим или 5HT₂-рецепторам [15]. Среди антипсихотиков наибольшим седативным эффектом обладает клозапин. К ЛС с умеренной выраженностью седативного эффекта относят кветиапин, оланзапин и хлорпромазин, а наименьшим седативным эффектом обладают рисперидон, галоперидол, арипипразол и zipрасидон [17]. С другой стороны, в исследовании CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) [18] не было выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости ЛИГ среди пациентов, получавших оланзапин, кветиапин, рисперидон, перфеназин или zipрасидон.

Противоэпилептические ЛС

Дневная сонливость является одной из наиболее распространенных НЛР противоэпилептических препаратов [15].

Развитие ЛИГ на фоне применения противоэпилептических ЛС, вызывающих блокаду натриевых каналов (карбамазепин, фенитоин и др.), встречается не так часто, как при применении барбитуратов. Кроме того, многие противоэпилептические средства обладают несколькими механизмами действия, что может обуславливать развитие ЛИГ на фоне их применения. ЛИГ при применении противоэпилептических средств также может за-

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛИГ [4–6]
Medications associated with DIH [4–6]

Фармакологические группы и препараты	Частота, %	Механизмы основного действия	Уровень доказательности
Снотворные препараты (гипнотики)			
Бензодиазепиновые:			
триазолам	10–25	Агонизм	В
флуразепам	10–25	ГАМК-рецепторов	В
Небензодиазепиновые:			
золпидем	Не известна	Агонизм	В
залеплон		ГАМК-рецепторов	В
зопиклон			В
Антидепрессанты			
Трициклические:			
амитриптиллин	20–45	Антагонизм Н1-рецепторов, антихолинергическая активность	А
имипрамин	5–23		А
Тетрациклические:			
миртазапин	10–53	Антагонизм Н1-и 5НТ _{2а} -рецепторов	А
тразодон	8	Антагонизм 5НТ _{2а} -рецепторов	А
Ингибиторы МАО:			
фенелзин	Не известна	Снижение уровней норадреналина, серотонина и дофамина посредством подавления МАО	В
СИОЗС:			
эсциталопрам	4,9–36	Торможение обратного захвата серотонина	А
флувоксамин	14–26		А
флуоксетин	5–18		А
пароксетин	2–21		А
сертралин	7–13		В
СИОЗСН:			
венлафаксин	13–31	Торможение обратного захвата серотонина и норадреналина	А
дулоксетин	12,6		В
Другие:			
доксепин	Нет данных	Торможение обратного нейронального захвата биогенных аминов (норадреналина, серотонина), блокирование центральных Н1-рецепторов, холинолитическая и α1-адренолитическая активность	В
Антипсихотики (нейролептики)			
Галоперидол	25	Антагонизм Н1-рецепторов	А
Тиоридазин	Около 25		А
Хлорпромазин	33		А
Атипичные нейролептики			
Клозапин	52	Антагонизм Н1-рецепторов, агонизм серотониновых рецепторов	А
Рisperидон	17–22,6		А
Палиперидон	17,9		А
Арипипразол	В дозировке 15 мг – 42; различные данные – 18–25		А
Оланзапин	18–31		А
Азенапин	6–10		А
Кветиапин	16–31		А
Зипрасидон	16–24		А
Перфеназин	28		А

висеть от дозировки ЛС, скорости его титрации и количества применяемых препаратов. Так, ЛИГ встречалась статистически значимо чаще при применении руфинамида в дозе 1600 мг/сут [19], топирамата 400–1000 мг/сут [20]. При анализе шести рандомизированных клинических исследований [21] ЛИГ была вторым по частоте встречаемости нежелательным явлением при применении топирамата, а при добавлении к терапии второго противоэпилептического средства она выходила на первое место. В то же время при монотерапии топираматом, особенно при его низкой стартовой дозе (50 мг/сут) и медленной титрации (50 мг/нед), частота развития ЛИГ была ниже [22].

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

Дофаминергические ЛС

Прием агонистов дофаминовых рецепторов рассматривается в качестве одной из причин развития гиперсомнии у пациентов с болезнью Паркинсона [23]. Однако следует помнить о том, что механизм развития дневной сонливости при болезни Паркинсона гораздо более сложен и включает в себя дегенерацию различных структур, необходимых для нормального поддержания цикла «сон–бодрствование», а также тот факт, что до 80% пациентов имеют различные сопутствующие нарушения сна [24].

ЛИГ при приеме дофаминергических ЛС, чаще проявляется в процессе титрования дозы, но может уменьшаться на фоне стабильной дозы. Агонисты дофаминовых рецепторов чаще вызывают приступы дневной сонливости при их комбинации с препаратом леводопы [24].

Другие ЛС

α - и β -адреноблокаторы. ЛИГ наиболее часто развиваются у пациентов, получающих агонисты α_2 -рецепторов центрального действия

Продолжение таблицы
Continuing of Table

(клонидин и метилдопа). Кроме того, β -адреноблокаторы, которые обладают дополнительным α_1 -блокирующим действием (карведилол и лабеталол, последний не зарегистрирован в России), также способны вызывать ЛИГ [25].

Дексаметазон. Имеются данные о развитии как ЛИГ, так и инсомнии у детей, получавших дексаметазон в высоких дозах [26].

Диагностика

Для скрининга дневной сонливости может быть использована Эпвортская шкала сонливости [27]. Объективным методом оценки дневной сонливости является множественный тест латентности сна (тест множественных засыпаний, множественный тест латенции сна). При подозрении на наличие сопутствующих нарушений сна (например, СОАС) показано проведение полисомнографии [28].

Специфических шкал для диагностики ЛИГ не существует, в связи с чем необходим тщательный сбор анамнеза пациента и анализ всех принимаемых им ЛС согласно специальному алгоритму [7, 29]. Для определения причинно-следственных связей между приемом ЛС и развитием гиперсомнии следует использовать Шкалу Наранжо [30].

Тактика ведения

При возникновении ЛИГ наиболее целесообразным действием является отмена вызвавшего ее ЛС. При отмене седативных ЛС (например, бензодиазепиновых гипнотиков, трициклических антидепрессантов) оптимальной стратегией будет постепенная контролируемая отмена. Для предотвращения или ослабления синдрома отмены возможна замена препарата, вызвавшего ЛИГ, на ЛС из другой группы с менее выраженным седативным эффектом [2]. У пациентов с эпилепсией, получающих антиконвульсанты, может быть целесообразным мониторирование концентрации препарата в крови. У пациентов, страдающих болезнью Паркинсона, снижение дозы леводопы иногда позволяет устранять ЛИГ [24]. Необходимо помнить о том, что в случае выявления и отмены ЛС, вызвавшего ЛИГ, прогноз благоприятен.

Фармакологические группы и препараты	Частота, %	Механизмы основного действия	Уровень доказательности
Противоэпилептические средства (антиконвульсанты)			
Ламотриджин	5	Снижение нейрональной возбудимости по различным механизмам	A
Фенитоин	5–10		A
Топирамат	5–27		A
Леветирацетам	6,3–10		A
Карбамазепин	5–10		A
Габапентин	5–15		B
Прегабалин	5–15		B
Зонисамид	5–15		B
Руфинамид	12		A
Дофаминергические препараты			
Леводопа-карбидопа	75	Агонизм дофаминовых рецепторов	B
Селегилин	10–32	Снижение нейрональной возбудимости по различным механизмам	B
Амантадин	14	Неизвестен	B
Другие ЛС			
Блокаторы β- и α1-рецепторов: карведилол лабеталол*	3–11	Антагонизм β- и α1-рецепторов, подавление выработки мелатонина	A
	1–4		A
Агонисты α2-рецепторов: клонидин метилдопа	30–75	Агонизм α2 рецепторов	B
	30–75		B
Глюкокортикоиды: дексаметазон	Не известно	Множественные эффекты на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему; снижение высвобождения кортикотропин-рилизинг гормона, который активирует голубое пятно и посредством него норадреналиновую систему, повышающую уровень бодрствования	B
Антигистаминные препараты: лоратадин	30 по сравнению с 20 в группе плацебо (при применении вместе с псевдо-эфедрином)	Блокатор H1-периферических гистаминовых рецепторов.	A

Примечание. ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; H1-рецептор – гистаминовый рецептор H1; 5HT_{2A} – подсемейство серотониновых рецепторов, т. е. рецепторов, которые связываются с эндогенным нейромедиатором серотонином (5-гидрокситриптамином, 5-НТ); СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Уровни доказательности [7]: А – одно или несколько рандомизированных контролируемых клинических исследований, В – нерандомизированные клинические исследования, проспективные наблюдательные исследования, когортные исследования, ретроспективные исследования, исследования случай–контроль, метаанализы и/или постмаркетинговое наблюдение; С – наличие одного или нескольких опубликованных случаев или серии случаев.

Заключение

ЛИГ — малоизвестный практикующим врачам побочный эффект ряда ЛС. С возникновением ЛИГ ассоциировано применение большого количества ЛС. Повышение информированности врачей разных специальностей о данной

НЛР, своевременная коррекция дозы препарата и возможная отмена вызвавших ЛИГ ЛС, а также профилактика их развития имеют большое значение для качества жизни и безопасности пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders — third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-94. doi: 10.1378/chest.14-0970
2. Полуэктов МГ. Диагностика и лечение расстройств сна. Москва; 2016. С. 193-7. [Poluektov MG. *Diagnostika i lechenie rasstroystv sna* [Diagnosis and treatment of sleep disorders]. Moscow; 2016. P. 193-7 (In Russ.)].
3. Gupta R, Seithikurippu R, Almeneessier A, et al. Hypersomnolence and Traffic Safety. *Sleep Med Clin*. 2017 Sep;12(3):489-99. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.03.018. Epub 2017 Jun 8.
4. Pagel JF. Drug-Induced Hypersomnolence. *Sleep Med Clin*. 2017 Sep;12(3):383-93. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.03.011. Epub 2017 Jun 10.
5. Gastel AV. Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Med Clin*. 2018 Jun;13(2):147-59. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.02.001. Epub 2018 Mar 28.
6. Pagel JF, Pandi-Perumal SR, editors. Primary Care Sleep Medicine: A Practical Guide. New York: Springer; 2014. doi: 10.1007/978-1-4939-1185-1
7. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1399 p.
8. Dauvilliers Y, Buguet A. Hypersomnia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(4):347-56. doi: 10.31887/DCNS.2005.7.4/dauvilliers
9. Holm KJ, Goa KL. Zolpidem: an update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2000 Apr;59(4):865-89. doi: 10.2165/00003495-200059040-00014
10. Drakatos P, Marples L, Muza R, et al. NREM parasomnias: a treatment approach based upon a retrospective case series of 512 patients. *Sleep Med*. 2019 Jan;53:181-8. doi: 10.1016/j.sleep.2018.03.021. Epub 2018 Apr 10.
11. Leucht C, Huhn M, Leucht S. Amitriptyline versus placebo for major depressive disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD009138. doi: 10.1002/14651858.CD009138.pub2
12. Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998 Feb;13(2):100-8. doi: 10.1002/(sici)1099-1166(199802)13:2<100::aid-gps738>3.0.co;2-j
13. Fagiolini A, Albert U, Ferrando L, et al. A randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of trazodone once-a-day and venlafaxine extended-release for the treatment of patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020 May;35(3):137-46. doi: 10.1097/YIC.0000000000000304
14. Rizo C, Deshpande A, Ing A, et al. A rapid, Web-based method for obtaining patient views on effects and side-effects of antidepressants. *J Affect Disord*. 2011 Apr;130(1-2):290-3. doi: 10.1016/j.jad.2010.07.027. Epub 2010 Aug 12.
15. Schweitzer PK, Griffin KS. Hypersomnia due to Medication or Substance. In: Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Elsevier; 2017. doi: 10.1016/b978-0-12-809324-5.01065-8
16. Crocco EA, Cruz-Ortiz C, Camfield K. Pharmacological Management of Anxiety Disorders in the Elderly. *Curr Treat Options Psych*. 2017 Mar;4(1):33-46. doi: 10.1007/s40501-017-0102-4. Epub 2017 Feb 10.
17. Miller DD, Pharm D. Atypical Antipsychotics: Sleep, Sedation, and Efficacy. Prim Care Companion. *J Clin Psychiatry*. 2004;6(Suppl 2):3-7.
18. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005 Sep 22;353(12):1209-23. doi: 10.1056/NEJMoa051688. Epub 2005 Sep 19.
19. Elger CE, Stefan H, Mann A, et al. A 24-week multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-ranging study of rufinamide in adults and adolescents with inadequately controlled partial seizures. *Epilepsy Res*. 2010 Feb;88(2-3):255-63. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.12.003. Epub 2010 Jan 12.
20. Bonanni E, Galli R, Maestri M, et al. Daytime Sleepiness in Epilepsy Patients Receiving Topiramate Monotherapy. *Epilepsia*. 2004 Apr;45(4):333-7. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.47803.x
21. Reife R, Pledger G, Wu S. Topiramate as Add-On Therapy: Pooled Analysis of Randomized Controlled Trials in Adults. *Epilepsia*. 2000;41(S1):66-71. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb02175.x
22. Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2011 Feb;52(2):234-42. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02729.x. Epub 2010 Sep 30.
23. Нодель МР. Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):45-50. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-45-50 [Nodel MP. Hypersomnia and circadian disturbances in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2016;8(4):45-50. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-45-50 (In Russ.)].
24. Левин ОС, Ляшенко ЕА. Нарушения сна при болезни Паркинсона. *Фарматека*. 2014;10(3):12-9. [Levin OS, Lyashenko EA. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Farmateka* = *Pharmateka*. 2014;10(3):12-9 (In Russ.)].
25. Schweitzer PK, Randazzo AC. Drugs that disturb sleep and wakefulness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. P. 480-98.
26. Rosen G, Harris AK, Liu M, et al. The effects of Dexamethasone on sleep in young children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sleep Med*. 2015 Apr;16(4):503-9. doi: 10.1016/j.sleep.2014.11.002. Epub 2015 Feb 2.
27. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
28. Gros P, Videnovic A. Overview of Sleep and Circadian Rhythm Disorders in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med*. 2020 Feb;36(1):119-30. doi: 10.1016/j.cger.2019.09.005. Epub 2019 Sep 6.
29. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП и др. Лекарственные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126 [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, et al. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Farmakonadzor. Farmateka* = *Pharmacovigilance. Pharmateca*. 2020;(6):113-26. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126 (In Russ.)].
30. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Greenblatt Clin Pharmacol*. 1981 Aug;30(2):239-45. doi: 10.1038/clpt.1981.154

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
11.12.2020/5.02.2021/9.02.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247x>

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Филиппова А.В. <https://orcid.org/0000-0003-3081-602X>

Гусева Т.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-1286-3968>