

*А.В. Жданов^{1,3}, М.В. Комелькова¹, М.А. Горбунова³,
С.Л. Хацко^{2,3}, А.В. Калуев^{3,4,5,6,7}*

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕЛИРИЙ И АНТИГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹ ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Российская Федерация;

² ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Екатеринбург, Российская Федерация;

³ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Российская Федерация;

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁶ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургической технологии им. акад. А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁷ Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус», г. Сочи, Российская Федерация

Резюме: Антигистаминные препараты имеют широкое клиническое применение, особенно в аллергологии, для облегчения сыпи, зуда, крапивницы, отека, анафилаксии и других состояний, вызванных высвобождением гистамина. Однако их действие не ограничивается влиянием только на иммунную систему и включает комплексное воздействие на множество других систем организма, в том числе на центральную нервную систему (ЦНС). Некоторые антигистаминные препараты используются при бессоннице, обезболивании или являются антидепрессантами. Как и другие психотропные препараты, антигистаминные препараты при неправильном приеме имеют серьезные побочные эффекты и могут вызывать делирий — серьезное состояние, проявляющееся в виде возбужденного и дезорганизованного поведения, часто сочетающегося с галлюцинациями. Наконец, все чаще сообщается о злоупотреблении антигистаминными препаратами, приводящем к опасным для жизни токсичным эффектам и передозировкам. **Цель:** обсуждение психофармакологии антигистаминных препаратов как у людей, так и в животных моделях, а также подчеркиваем их важность для общества и психического здоровья как веществ, которыми часто злоупотребляют.

Ключевые слова: гистамин, антигистаминные препараты, антагонисты H1 первого поколения, побочные эффекты, делирий, антихолинергическая активность, злоупотребление

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Комелькова Мария Владимировна

mkomelkova@mail.ru

Дата поступления 19.08.2023

Образец цитирования:

Жданов А.В., Комелькова М.В., Горбунова М.А., Хацко С.Л., Калуев А.В. Психофармакологиче-

ский делирий и антигистаминные препараты. Обзор литературы [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2023, Том 20, № 4, с. 131–139, DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-4-131-139

Введение

Антигистаминные препараты (АП) являются одной из самых распространенных и свободных для продажи категорий препаратов, применяющихся в симптоматическом лечении сыпи, зуда, крапивницы, отека, анафилаксии и других состояний, связанных с высвобождением, кинетикой, динамикой и метаболизмом гистамина [1]. Основной эффект АП обеспечивается конкурентным антагонистическим ингибированием гистамина на уровне H1-рецепторов. Помимо влияния на гистаминовые рецепторы у первых АП, или препаратов 1-го поколения, наблюдается конкурентный антагонизм в отношении холинергических, адренергических и серотонинергических рецепторов [2]. Ввиду такой «неселективности» многие АП используются как анксиолитики, снотворные и антидепрессанты. Данные препараты даже при терапевтических дозах могут вызвать такие побочные реакции как головокружение, сонливость, когнитивные нарушения, галлюцинации и дезориентацию в пространстве [3].

Цель: обсуждение сложной психофармакологии делирия, вызванного H1 АП 1-го поколения, а также их химии, метаболизма и злоупотребления как у людей, так и в экспериментальных моделях.

Открытие антигистаминных препаратов

В 1939 году Rosenthal и Minard при изучении кожной боли одновременно открыли самый первый агент с признанными антигистаминными свойствами — тимоксиэтилдиэтиламин, который не получил клинического применения и использовался только в экспериментальной медицине и токсикологии [4]. Первым АП, применимым на людях, был антерган (фенбензамин), за которым последовали дифенгидрамин (1943 г.), хлоропирамин (1949 г.) и прометазин. Каждый из этих препаратов не являются «чистыми» антигистаминными средствами и проявляют антихолинергические свойства с выраженной спазмолитической активностью [5].

Клиническая фармакология антигистаминных препаратов

Все АП проявляют свой терапевтический эффект главным образом через конкурентное ингибирование гистаминовых рецепторов, таким образом купируя негативные эффекты, вызванные высвобождением гистамина из активированных тучных клеток [6]. Помимо участия гистамина в воспалительных реакциях, он активно участвует в регуляции цикла сон-бодрствования, памяти, обучения, аппетита, температуры тела, регуляции сердечно-сосудистой системы и стрессиндуцированного выброса АКТГ [7]. Таким образом, АП и особенно агенты 1-го поколения, блокируя H1-рецепторы в лобной и височной коре, гиппокампе и мосту, формирующих центральные сигнальные пути гистамина [8], способны вызвать сонливость, изменение когнитивных функций и снизить работоспособность [9].

Однако, как уже было сказано выше, фармакологическое действие АП не ограничивается только этими рецепторами и дополнительно проявляется влиянием на адренергические, мускариновые и серотониновые рецепторы, а также влиянием на переносчиков моноаминов. Очень часто при неправильном приеме или передозировках АП может сформироваться состояние делирия, характеризующееся возбужденным и дезорганизованным поведением, дефицитом внимания, памяти, речи и сна, иллюзиями и галлюцинациями [10]. Клинический делирий широко описан и доказан у многих АП 1-го поколения, нацеленных на H1 рецепторы, в частности, у дифенгидрамина, прометазина и ципрогептадина [11-16].

Метаболизм и фармакокинетика

Одной из главных причин наличия побочных реакций со стороны ЦНС у АП 1-го поколения является их возможность преодолевать гематоэнцефалический барьер [17]. Более того, H1 АП способны взаимодействовать со многими препаратами других групп либо модулируя их фармакодинамику (например, воздействуя на те же мишени или запуская те же механизмы), либо фармакокине-

тику (например, конкурируя за переносчики или ферменты) [18, 19].

АП 1-го поколения представляют собой высоколипофильные соединения, легко распространяющиеся по тканям, где они подвергаются метаболическим изменениям, в основном ферментами цитохрома P450. Хотя их метаболиты действуют как слабые антагонисты H1-рецепторов, они также могут воздействовать на другие мишени и блокировать K⁺ каналы [20].

Культурная и социальная значимость использования антигистаминных препаратов

Несмотря на широкое использование АП 1-го поколения в рекреационных целях, не существует общих уличных или сленговых названий для наиболее часто используемых АП, дифенгидрамина или доксиламина. Эти препараты обычно принимают отдельно, тогда как смешивание их с другими (например, СИОЗС или седативными средствами) считается «опасным» в сообществах наркоманов. Тем не менее, некоторые потребители смешивают АП (например, доксиламин и дифенгидрамин) с оксикодоном и кодеином, декстрометорфаном и другими препаратами.

В научной литературе практически не встречается информации о рекреационном использовании АП 1-го, за исключением случаев, описывающих передозировки [21, 22] или психозы [23]. Таким образом, большая часть данных, доступных для изучения, представляет собой субъективные сообщения потребителей наркотических средств, размещенные в интернет-сообществах, таких как Egowid (www). Согласно этим данным, наиболее часто используемым АП является дифенгидрамин, типичные рекреационные дозы которого колеблются от 100-200 мг (легкая) до 200-400 мг (средняя), 400-700 мг (сильная), более 700 мг (тяжелая), с возникновением состояния делирия от 500 мг. Поскольку некоторые физиологические эффекты дифенгидрамина в рекреационных дозах типичны для антихолинергической интоксикации (например, учащение пульса, атаксия), другие (например, повышенное потоотделение) — нет. Во время преднамеренной передозировки дифенгидрамина наблюдается типичный набор эффектов, включая зрительные (неверная интерпретация сенсорной информации, движущиеся объекты, видение антропоморфных фигур), тактильные и слуховые галлюцинации, когнитивные (например, язык, память, мотивация или мышление) нарушения, изменения настроения, сонливость при низких и бодрствование при высоких дозах, тревога, дисфория, расторможенность, чувство надвигающейся гибели и снижение либидо.

Согласно сообщениям сообществ потребителей наркотиков, димедрол имеет небольшой рекреационный потенциал, так как большинство потребителей характеризуют свой опыт как неприятный. В клинических отчетах суточная доза пациентов (480-1500 мг/день) вдвое превышает максимальную дозу для рекреационного использования, при этом максимальная зарегистрированная суточная доза составляет 3000 мг/день, а предлагаемая стратегия отмены — постепенное снижение дозы на 25-75 мг/сут [24].

Другой распространенный АП, доксиламин, употребляется как снотворное средство, которое имеет низкий порог привыкания и часто приводит к развитию синдрома отмены [25]. Его типичные симптомы передозировки включают нарушение когнитивных и психомоторных функций, антихолинергические эффекты, возбуждение и судороги [26].

Заключение

АП 1-го поколения успешно применяются в лечении симптомов аллергии, но ввиду слабой селективности и возможности легко проходить гематоэнцефалический барьер могут оказывать сильное влияние на ЦНС через различные мишени, вызывая делирий и другие поведенческие нарушения. За относительно короткую историю с момента открытия первых АП (например, дифенгидрамин и доксиламин) имеется большое количество случаев их передозировки и в рекреационном использовании.

Специфические особенности метаболизма и фармакокинетики АП также способствуют их влиянию на ЦНС [27], однако остается неясным, чем конкретно опосредовано это влияние, ингибированием только H1 или ацетилхолиновых рецепторов [28, 29], и требуется более детальное изучение холинергической системы в доклинических исследованиях с рассмотрением ее взаимодействия с гистаминергической системой [30-32]. Таким образом, несмотря на то, что способность первых АП вызывать делирий при их злоупотреблении остается малоизученной, она имеет решающее значение для общества и психического здоровья людей, склонных к использованию этих препаратов

в рекреационных целях.

Работа была поддержана госзаданием НИУ ЮУрГУ (FENU-2023-0014)

ЛИТЕРАТУРА

1. DM, P., Clinical pharmacokinetics of H1-receptor antagonists (the antihistamines). Clin Pharmacokinet, 1985, Vol. 10. pp. 477-497. DOI: 10.2165/00003088-198510060-00002
2. Orzechowski, R.F., D.S. Currie, and C.A. Valancius, Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. European journal of pharmacology, 2005, Vol. 506(3), pp. 257-264. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.11.006
3. Simons, F.E.R. and K.J. Simons, Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011, Vol. 128(6), pp. 1139-1150. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.005
4. Rosenthal, S.R. and D. Minard, Experiments on histamine as the chemical mediator for cutaneous pain. The Journal of experimental medicine, 1939, Vol. 70(4), pp. 415-425. DOI: 10.1084/jem.70.4.415
5. Bovet, D., Introduction to antihistamine agents and antergan derivatives. Annals of the New York Academy of Sciences, 1950, Vol. 50(9), pp. 1089-1126. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1950.tb39905.x
6. D'Erme, A.M., Gianfaldoni, S., Katsambas, A.D., Lotti, T.M. (2015). Antihistamines. In: Katsambas, A.D., Lotti, T.M., Dessinioti, C., D'Erme, A.M. European Handbook of Dermatological Treatments. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-45139-7_133
7. Seltzer, A.M., A. Donoso, and E. Podesta, Restraint stress stimulation of prolactin and ACTH secretion: role of brain histamine. Physiology & behavior, 1986, Vol. 36(2), pp. 251-255. DOI: 10.1016/0031-9384(86)90012-0
8. Yanai, K. et al. (2016). Histamine H1 Receptor Occupancy in the Human Brain Measured by Positron Emission Tomography. In: Blandina, P., Passani, M. Histamine Receptors. The Receptors, vol 28. Humana, Cham. DOI: 10.1007/978-3-319-40308-3_13
9. Church, M., et al., Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. Allergy, 2010, Vol. 65(4), pp. 459-466. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
10. Adamis, D., Meagher, D., Rooney, S., Mulligan, O., & McCarthy, G. (2018). A comparison of outcomes according to different diagnostic systems for delirium (DSM-5, DSM-IV, CAM, and DRS-R98). International Psychogeriatrics, 30(4), 591-596. DOI: 10.1017/S1041610217001697
11. Radovanovic, D., et al., Dose-dependent toxicity of diphenhydramine overdose. Human & experimental toxicology, 2000, Vol. 19(9), pp. 489-495. DOI: 10.1191/096032700671040438
12. Serio, R.N., Acute delirium associated with combined diphenhydramine and linezolid use. Annals of Pharmacotherapy, 2004, Vol. 38(1), pp. 62-65. DOI: 10.1345/aph.1D018
13. Scott, J., et al., Prolonged anticholinergic delirium following antihistamine overdose. Australasian Psychiatry, 2007, Vol. 15(3), pp. 242-244. DOI: 10.1080/10398560601147020
14. Page, C., et al., Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. QJM: An International Journal of Medicine, 2009, Vol. 102(2), pp. 123-131. DOI: 10.1093/qjmed/hcn153
15. Soysal, P., D. Kaya, and A.T. Isik, Current concepts in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of delirium: a European perspective. Current Geriatrics Reports, 2015, Vol. 4. pp. 284-289.
16. Pinelli, F., E. Morettini, and E. Cecero. (2018) Delirium in the Critically Ill Patients, in Critical Care Sedation. In: A.R. De Gaudio and S. Romagnoli. Springer International Publishing, Cham. pp. 197-211. DOI: 10.1007/978-3-319-59312-8
17. Chen, C., et al., P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. Drug Metabolism and Disposition, 2003, Vol. 31(3), pp. 312-318. DOI: 10.1124/dmd.31.3.312
18. Schrold, J., Behavioural effects of d-amphetamine alone and in combination with antidepressants, antihistamines or other psychotropic drugs in young chicks. Psychopharmacologia, 1972, Vol. 23(2), pp. 115-124. DOI: 10.1007/BF00401186
19. Wandalsen, G.F., et al., Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. Brazilian journal of otorhinolaryngology, 2017, Vol. 83, pp. 633-639. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.08.009

20. Renwick, A., The metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clinical & Experimental Allergy*, 1999, Vol. 29, pp. 116-124. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3116.x
21. Scharman, E.J., et al., Diphenhydramine and dimenhydrinate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical toxicology*, 2006, Vol. 44(3), pp. 205-223. DOI: 10.1080/15563650600585920
22. Suzuki, H., A. Shigeta, and T. Fukunaga, Accidental death of elderly persons under the influence of chlorpheniramine. *Legal Medicine*, 2013, Vol. 15(5), pp. 253-255. DOI: 10.1016/j.legalmed.2013.04.002
23. Cowen, P., Toxic psychosis with antihistamines reversed by physostigmine. *Postgraduate medical journal*, 1979, Vol. 55(646), pp. 556-557. DOI: 10.1136/pgmj.55.646.556
24. Thomas, A., et al., Diphenhydramine abuse and detoxification: a brief review and case report. *Journal of Psychopharmacology*, 2009, Vol. 23(1), pp. 101-105. DOI: 10.1177/0269881107083809
25. Abraham, O., L. Schleiden, and S.M. Albert, Over-the-counter medications containing diphenhydramine and doxylamine used by older adults to improve sleep. *International journal of clinical pharmacy*, 2017, Vol. 39, pp. 808-817. DOI: 10.1007/s11096-017-0467-x
26. Carrascosa, M.F., et al., Syndrome of inappropriate antidiuresis in doxylamine overdose. *Case Reports*, 2012, Vol. 2012, pp. bcr-2012-007428. DOI: 10.1136/bcr-2012-007428
27. Obradovic, T., et al., Assessment of the first and second generation antihistamines brain penetration and role of P-glycoprotein. *Pharmaceutical research*, 2007, Vol. 24, pp. 318-327. DOI: 10.1007/s11095-006-9149-4
28. Walker, A., et al., Novel use of dexmedetomidine for the treatment of anticholinergic toxidrome. *Journal of Medical Toxicology*, 2014, Vol. 10, pp. 406-410. DOI: 10.1007/s13181-014-0408-1
29. Green, J.L., et al., Safety profile of cough and cold medication use in pediatrics. *Pediatrics*, 2017, Vol. 139(6). DOI: 10.1542/peds.2016-3070
30. Yanai, K., et al., Behavioural characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H1 receptors. *Neuroscience*, 1998, Vol. 87(2), pp. 479-487. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00167-5
31. Ogawa, S., et al., Histamine responses of large neostriatal interneurons in histamine H1 and H2 receptor knock-out mice. *Brain research bulletin*, 2009, Vol. 78(4-5), pp. 189-194. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2008.10.016
32. Ambrée, O., et al., Impaired spatial learning and reduced adult hippocampal neurogenesis in histamine H1-receptor knockout mice. *European Neuropsychopharmacology*, 2014, Vol. 24(8), pp. 1394-1404. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.04.006

Авторы

Жданов Александр Васильевич

Инженер «Анатомо-физиологической лаборатории»

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина

sanya.zhdanov.1996@mail.ru

Екатеринбург, Российская Федерация

Комелькова Мария Владимировна

Доктор биологических наук, старший научный сотрудник НИИ системной патологии и перспективных лекарственных средств, Управление научной и инновационной деятельности

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»

mkomelkova@mail.ru

Челябинск, Российская Федерация

Горбунова Мария Александровна

Магистр 2 курса по направлению биология

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина
Maria951g@yandex.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

Хацко Сергей Леонидович
Заведующий «Анатомо-физиологической лабораторией»
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина
hardscore@mail.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

Калуев Алан Валерьевич
Доктор биологических наук, Профессор РАН, зав. лаб. молекулярной нейробиологии направле-
ния «Нейробиология»
Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-техно-
логический университет «Сириус»
avkalueff@gmail.com
Сочи, Российская Федерация

*A.V. Zhdanov^{1,3}, M.V. Komelkova¹, M.A. Gorbunova³, S.L. Khatsko^{2,3},
A.V. Kalueff^{3,4,5,6,7}*

DELIRIANT ANTIHISTAMINIC DRUGS

¹South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation;

²Ural Federal Agrarian Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy
of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation;

³Ural Federal University, Yekaterinburg, Russia;

⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation;

⁵National Medical Research Center named after V.A. Almazova, St. Petersburg, Russia;

⁶Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technology named after A.M. Granova,
St. Petersburg, Russian Federation;

⁷Science and Technology University «Sirius», Sochi, Russian Federation

Abstract: Antihistaminic drugs have a rich history of clinical usage, especially in allergology, for alleviation of rash, itch, urticaria, edema, anaphylaxis and other conditions caused by histamine release in the presence of allergen. However, their action is not limited by the immune system, and also includes complex central nervous system (CNS) effects. Many of antihistaminic drugs are clinically used as anxiolytics, hypnotics and neuroleptics. However, they also have serious side-effects and may cause delirium – a serious condition presented as aroused, disorganized behavior often combined with hallucinations. Finally, antihistaminic agents are increasingly reported as drugs of abuse, often used recreationally, and leading to occasional toxic life-threatening effects and overdose. Here, we discuss chemical neuroscience of antihistaminic drugs in both human and animal (experimental) models, and outline their societal and mental health importance as commonly abused substances.

Keywords: Histamine, antihistamines, first generation H1 antagonists, side effects, delirium, anticholinergic activity, drug use and abuse

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Maria V. Komelkova
 mkomelkova@mail.ru
 Received 19.08.2023

For citation:

Zhdanov A.V., Komelkova M.V., Gorbunova M.A., Khatsko S.L., Kalueff A.V. Deliriant antihistaminic drugs [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2023, Vol. 20, no. 4, pp. 131–139. DOI: 10.22138/2500-0918-2023-20-4-131-139 (In Russ)

REFERENCES

1. DM, P., Clinical pharmacokinetics of H1-receptor antagonists (the antihistamines). *Clin Pharmacokinet*, 1985, Vol. 10, pp. 477-497. DOI: 10.2165/00003088-198510060-00002
2. Orzechowski, R.F., D.S. Currie, and C.A. Valancius, Comparative anticholinergic activities of 10 histamine H1 receptor antagonists in two functional models. *European journal of pharmacology*, 2005, Vol. 506(3), pp. 257-264. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.11.006
3. Simons, F.E.R. and K.J. Simons, Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, Vol. 128(6), pp. 1139-1150. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.09.005
4. Rosenthal, S.R. and D. Minard, Experiments on histamine as the chemical mediator for cutaneous pain. *The Journal of experimental medicine*, 1939, Vol. 70(4), pp. 415-425. DOI: 10.1084/jem.70.4.415
5. Bovet, D., Introduction to antihistamine agents and antergan derivatives. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1950, Vol. 50(9), pp. 1089-1126. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1950.tb39905.x
6. D'Erme, A.M., Gianfaldoni, S., Katsambas, A.D., Lotti, T.M. (2015). Antihistamines. In: Katsambas, A.D., Lotti, T.M., Dessinioti, C., D'Erme, A.M. *European Handbook of Dermatological Treatments*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-45139-7_133
7. Seltzer, A.M., A. Donoso, and E. Podesta, Restraint stress stimulation of prolactin and ACTH secretion: role of brain histamine. *Physiology & behavior*, 1986, Vol. 36(2), pp. 251-255. DOI: 10.1016/0031-9384(86)90012-0
8. Yanai, K. et al. (2016). Histamine H1 Receptor Occupancy in the Human Brain Measured by Positron Emission Tomography. In: Blandina, P., Passani, M. *Histamine Receptors. The Receptors*, vol 28. Humana, Cham. DOI: 10.1007/978-3-319-40308-3_13
9. Church, M., et al., Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy*, 2010, Vol. 65(4), pp. 459-466. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x
10. Adamis, D., Meagher, D., Rooney, S., Mulligan, O., & McCarthy, G. (2018). A comparison of outcomes according to different diagnostic systems for delirium (DSM-5, DSM-IV, CAM, and DRS-R98). *International Psychogeriatrics*, 30(4), 591-596. DOI: 10.1017/S1041610217001697
11. Radovanovic, D., et al., Dose-dependent toxicity of diphenhydramine overdose. *Human & experimental toxicology*, 2000, Vol. 19(9), pp. 489-495. DOI: 10.1191/096032700671040438
12. Serio, R.N., Acute delirium associated with combined diphenhydramine and linezolid use. *Annals of Pharmacotherapy*, 2004, Vol. 38(1), pp. 62-65. DOI: 10.1345/aph.1D018
13. Scott, J., et al., Prolonged anticholinergic delirium following antihistamine overdose. *Australasian Psychiatry*, 2007, Vol. 15(3), pp. 242-244. DOI: 10.1080/10398560601147020
14. Page, C., et al., Promethazine overdose: clinical effects, predicting delirium and the effect of charcoal. *QJM: An International Journal of Medicine*, 2009, Vol. 102(2), pp. 123-131. DOI: 10.1093/qjmed/hcn153
15. Soysal, P., D. Kaya, and A.T. Isik, Current concepts in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of delirium: a European perspective. *Current Geriatrics Reports*, 2015, Vol. 4, pp. 284-289.
16. Pinelli, F., E. Morettini, and E. Cecero. (2018) Delirium in the Critically Ill Patients, in *Critical Care Sedation*. In: A.R. De Gaudio and S. Romagnoli. Springer International Publishing, Cham. pp. 197-211. DOI: 10.1007/978-3-319-59312-8
17. Chen, C., et al., P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. *Drug Metabolism and Disposition*, 2003, Vol. 31(3), pp. 312-318. DOI: 10.1124/dmd.31.3.312
18. Schrold, J., Behavioural effects of d-amphetamine alone and in combination with antidepressants, antihistamines or other psychotropic drugs in young chicks. *Psychopharmacologia*, 1972, Vol. 23(2), pp.

115-124. DOI: 10.1007/BF00401186

19. Wandalsen, G.F., et al., Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 2017, Vol. 83, pp. 633-639. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.08.009

20. Renwick, A., The metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clinical & Experimental Allergy*, 1999, Vol. 29, pp. 116-124. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3116.x

21. Scharman, E.J., et al., Diphenhydramine and dimenhydrinate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical toxicology*, 2006, Vol. 44(3), pp. 205-223. DOI: 10.1080/15563650600585920

22. Suzuki, H., A. Shigeta, and T. Fukunaga, Accidental death of elderly persons under the influence of chlorpheniramine. *Legal Medicine*, 2013, Vol. 15(5), pp. 253-255. DOI: 10.1016/j.legalmed.2013.04.002

23. Cowen, P., Toxic psychosis with antihistamines reversed by physostigmine. *Postgraduate medical journal*, 1979, Vol. 55(646), pp. 556-557. DOI: 10.1136/pgmj.55.646.556

24. Thomas, A., et al., Diphenhydramine abuse and detoxification: a brief review and case report. *Journal of Psychopharmacology*, 2009, Vol. 23(1), pp. 101-105. DOI: 10.1177/0269881107083809

25. Abraham, O., L. Schleiden, and S.M. Albert, Over-the-counter medications containing diphenhydramine and doxylamine used by older adults to improve sleep. *International journal of clinical pharmacy*, 2017, Vol. 39, pp. 808-817. DOI: 10.1007/s11096-017-0467-x

26. Carrascosa, M.F., et al., Syndrome of inappropriate antidiuresis in doxylamine overdose. *Case Reports*, 2012, Vol. 2012, pp. bcr-2012-007428. DOI: 10.1136/bcr-2012-007428

27. Obradovic, T., et al., Assessment of the first and second generation antihistamines brain penetration and role of P-glycoprotein. *Pharmaceutical research*, 2007, Vol. 24, pp. 318-327. DOI: 10.1007/s11095-006-9149-4

28. Walker, A., et al., Novel use of dexmedetomidine for the treatment of anticholinergic toxidrome. *Journal of Medical Toxicology*, 2014, Vol. 10, pp. 406-410. DOI: 10.1007/s13181-014-0408-1

29. Green, J.L., et al., Safety profile of cough and cold medication use in pediatrics. *Pediatrics*, 2017, Vol. 139(6). DOI: 10.1542/peds.2016-3070

30. Yanai, K., et al., Behavioural characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H1 receptors. *Neuroscience*, 1998, Vol. 87(2), pp. 479-487. DOI: 10.1016/s0306-4522(98)00167-5

31. Ogawa, S., et al., Histamine responses of large neostriatal interneurons in histamine H1 and H2 receptor knock-out mice. *Brain research bulletin*, 2009, Vol. 78(4-5), pp. 189-194. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2008.10.016

32. Ambrée, O., et al., Impaired spatial learning and reduced adult hippocampal neurogenesis in histamine H1-receptor knockout mice. *European Neuropsychopharmacology*, 2014, Vol. 24(8), pp. 1394-1404. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.04.006

Authors

Alexander V. Zhdanov

Engineer of the Anatomical and Physiological Laboratory

Ural Federal Agrarian Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,

sanya.zhdanov.1996@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Maria V. Komelkova

Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher - Research Laboratory of Systemic Pathology and Advanced Medicines, Senior Researcher - Department of Scientific and Innovative Activities

South Ural State University

mkomelkova@mail.ru

Chelyabinsk, Russian Federation

Maria A. Gorbunova

2-nd year master in biology

Ural Federal Agrarian Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Maria951g@yandex.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Sergey L. Khatsko

Head of the «Anatomical and Physiological Laboratory»

Ural Federal Agrarian Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

hardscore@mail.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Allan V. Kalueff

Doctor of Biological Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, head. lab. of molecular neurobiology of the direction «Neurobiology» NTU «Sirius»

Science and Technology University «Sirius»

Sochi, Russian Federation

avkalueff@gmail.com