

Doksylamina w leczeniu zaburzeń snu i lęku

Doxylamine in the treatment of sleep disturbances and anxiety

Marek Krzystanek¹, Anna Białek¹, Artur Pałasz², Rafał Skowronek³

STRESZCZENIE

W obliczu niewielkiej liczby bezpiecznych i skutecznych leków sedatywnych i nasennych ciekawą propozycją jest doksylamina. Należy ona do pierwszej generacji leków

przeciwhistaminowych. Wykazuje działanie uspokajające, nasenne, przeciwwymiotne i przeciwuczuleniowe.

Celem pracy jest prezentacja działania doksylaminy w porównaniu z innymi lekami o działaniu nasennym i sedatywnym. Dokonano szczegółowej analizy prac dotyczących skuteczności leczenia bezsenności i lęku za pomocą doksylaminy, jak również jej tolerancji. Siła działania uspokajającego doksylaminy jest podobna do flunitrazepamu czy fenobarbitalu, nie wywołuje ona jednak zależności lekowej. Liczne badania dowodzą skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doksylaminy w krótkotrwałej terapii bezsenności. Dowiedziono również bezpieczeństwa jej stosowania w ciąży. Doksylamina ma szeroki indeks terapeutyczny, a ewentualne działania niepożądane mają zwykle łagodne nasilenie i są przemijające. Najczęściej występują poranna senność i suchość w ustach.

Zgromadzone dane wskazują, że doksylamina może być stosowana jako lek nasenny i uspokajający.



Received 25.01.2016
Accepted 4.04.2016

AFFILIATIONS / AFILIACJE

- 1 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii, Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej
- 2 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zakład Histologii, Katedra Histologii i Embriologii
- 3 Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra Medycyny Sądowej i Toksykologii Sądowo-Lekarskiej

KEYWORDS

- doksylamine
- antihistaminergic drugs
- sleeping pills
- sedative drugs

SŁOWA KLUCZOWE

- doksylamina
- leki przeciw-histaminowe
- leki nasenne
- leki uspokajające

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek Krzystanek
Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Ziołowa 45, 40-635 Katowice, Poland
phone: +48 32 20 59 260, email: krzystanekmarek@gmail.com

ABSTRACT

Doxylamine is the inquiring proposal, facing the limited number of the safe and effective sedative and sleeping drugs. Doxylamine belongs to the first-generation H1-antihistamine group. It shows sedative, sleep-inducing, antiemetic and anti-allergic effect.

The aim of the article was to compare doxylamine with other sleeping pills and tranquilizers. The detailed research was performed to investigate effectiveness and tolerance of doxylamine in the treatment of insomnia and anxiety. The potency of the sedative effect of doxylamine, flunitrazepam and fenobarbital are

comparable, but doxylamine does not cause addiction. Numerous studies prove the effectiveness and safety of doxylamine in the short-term treatment of insomnia. The safety of doxylamine in pregnancy was also proven. The therapeutic index of doxylamine is wide, and its

potential side effects are usually mild and transient. Most common adverse effects are daytime sleepiness and dry mouth.

The collected data indicate the doxylamine as an alternative to sleep-inducers and tranquilizers.

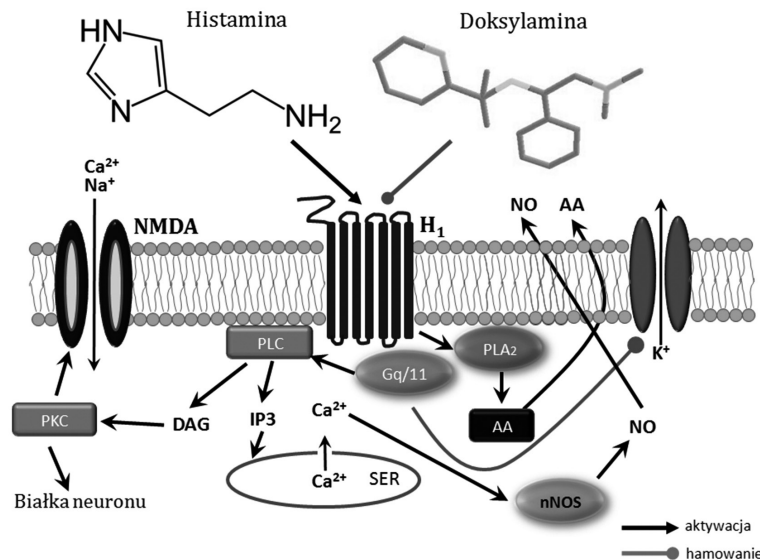
Wprowadzenie

Doksylamina (*N,N*-dimetylo-2-(1-fenyl-1-pirydino-2-yl-1-etoksy)-etyloamina, $C_{17}H_{22}N_2O$, M: 270,369) jest lekiem przeciwhistaminowym pierwszej generacji należącym do grupy pochodnych aminoetanolu (etanoloamin). Wykazuje znaczące podobieństwo strukturalne do difenhydraminy, chlorfenoksaminy i bromazyny – klasycznych leków tej grupy. Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji charakteryzują się silnym działaniem sedacyjnym.

W odróżnieniu od nich druga generacja leków przeciwhistaminowych efektu tego zasadniczo nie wykazuje. Z tego powodu leki te są zdecydowanie korzystniejsze w leczeniu osób dotkniętych różnymi formami alergii (Simons 2004). Doksylamina charakteryzuje się dobrą biodostępnością, jej metabolizm przebiega w wątrobie, a okres półtrwania szacuje się różnie: 6 do 12 godzin (średnio około 8 godzin). Produkty katabolizmu doksylaminy (desmetylodoksylamina i didesmetylodoksylamina) nie są aktywne biologicznie. Metabolity te są wydalane przez nerki (DrugBank, MedlinePlus). Leki

przeciwhistaminowe pierwszej generacji łatwo penetrują barierę krew–mózg. W ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) wykazują one cechy selektywnych antagonistów receptorów histaminowych typu pierwszego (H_1), uniemożliwiając przyłączanie do nich cząsteczek histaminy.

Receptor histaminowy H_1 jest receptorem metabotropowym sprzężonym z białkiem $G_{q/11}$. Przyłączenie do niego liganda prowadzi do aktywacji fosfolipazy C i syntezy drugich przekaźników diacyloglicerolu (DAG) i trifosforanu inozytolu (IP_3), a także blokowania odkomórkowych kanałów potasowych (Leurs i wsp. 1994). W wyniku działania DAG dochodzi do aktywacji kinazy białkowej C (PKC) zdolnej do fosforylacji szeregu białek neuronalnych z receptorem NMDA włącznie (Payne i Neuman 1997). Natomiast IP_3 powoduje uwolnienie Ca^{2+} z retikulum endoplazmatycznego neuronu prowadzące do stymulacji syntazy tlenku azotu (nNOS). Prawdopodobnie receptor H_1 aktywuje również fosfolipazę A_2 , generując powstawanie kwasu arachidonowego (Brown i wsp. 2001). Schematyczny mechanizm działania doksylaminy na receptor H_1 przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1 Schemat mechanizmu działania receptora histaminowego H_1 neuronu w kontekście antagonistycznego wpływu doksylaminy

Figure 1 The scheme of neuronal histaminergic H_1 receptor action mechanism in the context of antagonistic influence of doxylamine

Przyłączenie cząsteczki histaminy powoduje aktywację białka $G_{q/11}$, co pociąga za sobą aktywację fosfolipazy C (PLC), która z błonowego difosforanu fosfatydyloinozytolu odszczepia diacyloglicerol (DAG) oraz trifosforan inozytolu IP_3 . DAG pobudza kinazę białkową A, która fosforyluje cząsteczkę receptora glutaminergicznego NMDA i szereg innych białek neuronu. IP_3 natomiast uwalnia wapń z siateczki śródplazmatycznej (SER), co z kolei aktywuje syntazę tlenku azotu (nNOS). Powstały gaz (NO) dyfunduje poza komórkę. Innym efektem stymulacji receptora jest blokada odkomórkowego kanału potasowego oraz aktywacja fosfolipazy A_2 , która prowadzi do wytworzenia kwasu arachidonowego (AA), który również opuszcza neuron.

Szlaki histaminergiczne mózgu, których punktem wyjścia są przede wszystkim perykariony jądra guzowo-suteczki (TMN), uczestniczą w ośrodkowej regulacji snu i czuwania, homeostazy energetycznej, termoregulacji, mechanizmów uczenia się i pamięci, funkcji afektywnych, percepcji bólu *etc.* (Brown i wsp. 2001; Passani i wsp. 2007). Histamina, podobnie jak monoaminy jąder pnia mózgu, jest mediatorem podtrzymującym stan czuwania, zatem farmakologiczna blokada jej receptorów, głównie podwzgórzowych, skutkuje wywołaniem stanu senności i sedacji (Monti i wsp. 1988; Brown i wsp. 2001). Sugeruje się również generowanie przez histaminę stanów lękowych. Usunięcie TMN u szczurów skutkuje efektem anksjolitycznym (Frisch i wsp. 1998), natomiast pobudzenie uwalniania histaminy podaniem tioperamidu generuje lęk (Imaizumi i Onodera 1993). Zaobserwowano, że transgeniczna eliminacja receptora H_1 , podobnie jak domózgowa mikroiniekcja jego antagonisty chlorfeniraminu, prowadzi do redukcji lęku u zwierząt (Yanai i wsp. 1998; Privou i wsp. 1998).

Doksylamina charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptorów H_1 oraz pewnym działaniem cholinolitycznym (DrugBank, MedlinePlus). Działanie przeciwhistaminowe doksylaminy ustępuje sile działania difenhydraminy (DrugBank). Difenhydramina jest lekiem dostępnym w Polsce bez recepty (ang. *over the counter*, OTC) i w dawce 25 mg wchodzi w skład popularnego preparatu przeciwbólowego ułatwiającego zasypianie Apap Noc. Difenhydramina ma podobny okres półtrwania jak doksylamina, tj. średnio 2–8 godzin.

Jakkolwiek działanie przeciwhistaminowe doksylaminy jest słabsze od difenhydraminy, wykazuje ona silniejsze działanie uspokajające. Siła działania uspokajającego doksylaminy jest porównywalna z benzodiazepinami (np. flurazepamem) (DrugBank, MedlinePlus) oraz fenobarbitem (DrugBank). W przeciwieństwie do tych leków doksylamina nie wykazuje działania uzależniającego i nie stwarza ryzyka rozwinięcia się zespołu abstynencyjnego i tolerancji na jej działanie. Z tych powodów doksylamina może być atrakcyjnym lekiem uspokajającym do objawowego leczenia lęku.

Działanie kliniczne

Doksylamina stosowana jest jako krótko działający lek uspokajający i nasenny oraz w kombinacji z innymi lekami jako preparat przynoszący ulgę w przeziębieniu i alergii. Z powodu działania sedacyjnego w leczeniu alergii zaleca się podawanie doksylaminy w porze wieczornej. W leczeniu alergii zalecane jest obecnie stosowanie leków przeciwhistaminowych drugiej generacji.

W połączeniu z pirydoksyną (tj. witaminą B6) doksylamina podawana jest również kobietom w ciąży jako lek zwalczający nudności i wymioty i im zapobiegający.

Typowe postaci handlowe zawierają 6,25–50 mg doksylaminy. Doksylamina może być stosowana w dawkach 12,5–25 mg 2–4 razy na dobę (Sjöqvist i Lasagna 1967). Zwykle nie zaleca się przyjmowania dawek jednorazowych większych niż 25 mg na dobę, jakkolwiek w niektórych krajach (np. w Australii) dawki takie są powszechnie stosowane.

Doksylamina w leczeniu bezsenności

Bezsenność jest problemem cywilizacyjnym. Ocenia się, że w Polsce i na świecie dotyka ona od 10% do 35% populacji ogólnej (Szelenberger i Skalski 2002). Stosunek kobiet do mężczyzn cierpiących na bezsenność wynosi 3:2. Niewinne sporadyczne trudności ze snem mogą się utrzymywać i prowadzić do gorszego samopoczucia i funkcjonowania w ciągu dnia, chorobowości, absencji w pracy, utraty pełnionych ról rodzinnych zawodowych i społecznych, wypadków komunikacyjnych, a nawet śmierci.

W leczeniu bezsenności ogromną wagę przywiązuje się do utrzymania higieny snu i prawidłowych nawyków związanych z utrzymaniem właściwego rytmu dobowego. Decyzja o przepisaniu leku nasennego powinna zależeć od nasilenia bezsenności, jej wpływu na funkcjonowanie w czasie dnia oraz oceny ryzyka przerodzenia się bezsenności krótkoterminowej lub przygodnej w chroniczną bezsenność (Ancoli-Israel 2000). Idealny lek nasenny powinien działać szybko i w możliwie najniższej dawce, jego okres półtrwania powinien gwarantować utrzymanie snu nocnego i zapobiegać wczesnemu nad ranem przed zwykłą porą wstawania (Ringdahl i wsp. 2004). Lek ten powinien być również bezpieczny dla zdrowia osób cierpiących na bezsenność. Zaleca się, żeby leczenie bezsenności nie trwało dłużej niż 2–4 tygodnie (Ringdahl i wsp. 2004). Optymalnie lek nasenny powinien być zażywany w sposób przerywany, a jego sposób podawania dostosowany do indywidualnej szybkości powrotu prawidłowego rytmu snu (Holbrook i wsp. 2000).

W leczeniu bezsenności (jak i lęku) używa się wielu substancji dostępnych bez recepty. Wiele z nich oprócz korzyści niesie ze sobą ryzyko działań niepożądanych, a nawet uzależnienia. Jak wykazano, alkohol ułatwia zasypianie osobom z bezsennością. W jednym badaniu wykazano jego skuteczność u 67% osób z bezsennością (Roehrs i wsp. 1999). Spośród wielu możliwych działań niepożądanych melatoniny warto zwrócić uwagę, że wchodzi ona w interakcję z hormonem luteinizującym, dlatego nie powinna być zażywana przez kobiety w ciąży (Ringdahl i wsp. 2004). Z kolei waleriana w połączeniu z alkoholem może mieć działanie hepatotoksyczne (Müller i wsp. 2009).

Doksylamina jest jednym z najczęściej używanych leków nasennych dostępnych bez recepty (Ringdahl i wsp. 2004). Skuteczność doksylaminy w leczeniu zaburzeń snu potwierdzono w licznych badaniach (Sjöqvist i Lasagna

1967; Rickels i wsp. 1984; Smith i Smith 1985). Zaleca się ją w krótkoterminowej terapii zaburzeń zasypiania (MedlinePlus). Nie zaleca się stosowania doksyminy w ciąży przez okres dłuższy niż 2 tygodnie (MedlinePlus). Dawka nasenna doksyminy wynosi zwykle 6,25–25 mg i powinna być zażyta 30 min przed planowanym snem.

Sjöqvist i Lasagna (1967) w badaniu kontrolowanym placebo ($n = 24$) wykazali, iż doksymina w dawkach 25 i 50 mg jest skuteczna w leczeniu bezsenności u osób z bezsennością, zażywających wcześniej różne leki nasenne. Z 24 osób z przewlekłą bezsennością 2 osoby wypadły z badania już po pierwszej nocy. Jedna z powodu braku efektu nasennego placebo, a druga z powodu znacznej senności porannej po zażyciu 50 mg doksyminy. Kolejne 3 osoby wypadły z badania po tygodniu, jedna z powodu wycofania zgody, a dwie z powodu problemów medycznych niezwiązanych ze stosowanymi lekami. Po 2 tygodniach 3 kolejne osoby przerwały udział w badaniu z powodu braku chęci kontynuowania (dwie osoby) i dodatkowej choroby (jedna osoba). Z pozostałych 16 osób, 2 zostały wypisane z oddziału przed ukończeniem badania. Całe badanie trwało 3 tygodnie. Doksyminę porównywano w tym badaniu z sekobarbitem w dwóch dawkach. W badaniu tym wykazano nieznaczną różnicę pomiędzy dawkami 25 i 50 mg. Doksymina była skuteczniejsza niż dawka 100 mg sekobarbitalu, ale mniej skuteczna niż dawka 200 mg. Zarówno barbituran – sekobarbital, jak i doksymina były skuteczniejsze od placebo w utrzymaniu długości snu, jak również w ogólnej ocenie snu przez pacjentów z bezsennością. Nie wykazano istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy aktywnymi substancjami i placebo oprócz senności. Osoby otrzymujące sekobarbital lub doksyminę częściej skarżyły się na senność w czasie dnia, jednak według autorów różnica z grupą placebo nie była znaczna.

W podwójnie zaślepionym badaniu Rickelsa (1984) z użyciem placebo wzięło udział 110 pacjentów z bezsennością. Badanie dowiodło statystycznie znamiennej skuteczności doksyminy w stosunku do placebo, jednak efekt doksyminy był na tyle łagodny, że według Rickelsa doksyminę jako lek bez OTC należy stosować jako pierwszą próbę leczenia, a w przypadku jej nieskuteczności zastosować dopiero silniejsze leki na receptę.

W badaniu, które przeprowadzili Smith i Smith (1985), uczestniczyło 2 931 osób po różnych zabiegach operacyjnych. 1 314 nie skarżyło się na ból operacyjny w dniu, kiedy podawany był im lek nasenny. Osoby pobierające doksyminę stwierdzały, iż lek pomógł im w zaśnięciu i w utrzymaniu snu, sen był u nich dłuższy niż w grupie placebo, a w ogólnej ocenie snu pacjenci uznawali, że ich sen po zażyciu doksyminy był lepszy niż w domu. Najwięcej osób przyjmujących doksyminę oceniało swój sen jako dobry (45%) i niezły (29%). Jako doskonały sen oceniło 11%, a jako słaby lub okropny 18,4%. Ta ostatnia grupa to osoby, u których doksymina była nieskuteczna.

Doksymina w ciąży

Badania wykazały, że doksymina w połączeniu z pirydoksyną może być skutecznym lekiem na nudności i wymioty u kobiet w ciąży (Koren i wsp. 2010). Doksymina w kombinacji z pirydoksyną była używana do leczenia nudności i wymiotów u ciężarnych w latach 1958–1983 jako Benedictin (ACOG 2004; Arsenault i wsp. 2002; Atanackovic i wsp. 2001). W 1983 roku z powodu niepotwierdzonych zarzutów o teratogenne działanie leku producent Benedictinu z własnej inicjatywy wycofał lek z rynku (Ebrahimi i wsp. 2010). Pojedyncze doniesienia traktowały o możliwości powodowania malformacji płodu (Korcok 1980; Orme 1985). Jednak późniejsze badania dowiodły, iż doksymina nie ma działania teratogenne (Mazzotta i Magee 2000; McKeigue i wsp. 1994) i jest lekiem bezpiecznym w ciąży (ACOG 2004). Niedostępność leku na rynku spowodowała 2–3-krotny wzrost hospitalizacji kobiet ciężarnych z powodu nudności i wymiotów (Ebrahimi i wsp. 2010). Warto nadmienić, że kombinacja doksymina–pirydoksyna pod nazwą handlową Diclectin funkcjonuje aż do dnia dzisiejszego w Kanadzie (Gill i wsp. 2011).

W późniejszym czasie lek ponownie wprowadzono na rynek (Ebrahimi i wsp. 2010). Analiza badań populacyjnych i kazuistycznych w sumie 170 000 przypadków wykazały bezpieczeństwo stosowania tego leku. Bezpieczeństwo w ciąży leków przeciwhistaminowych działających na receptory H_1 wykazano na grupie 200 000 kobiet, przyjmujących doksyminę w ciągu pierwszego trymestru ciąży (Atanackovic i wsp. 2001; Seto i wsp. 1997; Shrim i wsp. 2006). Wykazano, że przyjmowanie do 120 mg doksyminy na dobę jest bezpieczne i nie powoduje nasilenia objawów niepożądanych w postaci osłabienia, senności, zaburzeń porodu i wpływu na masę płodu (Atanackovic i wsp. 2001; Shrim i wsp. 2006). Zalecenia wskazują preparaty zawierające doksyminę jako leki pierwszego rzutu w leczeniu nudności i wymiotów w ciąży. Badania wykazały skuteczność na poziomie 70% (ACOG 2004).

W jednym z badań u dzieci urodzonych przez matki zażywające Benedictin częstość wad wrodzonych, oceniana w wieku 1 roku, była mniejsza niż u dzieci kobiet nie stosujących tego leku w ciąży (Fleming i wsp. 1981). Prawdopodobnie działanie protekcyjne preparatu Benedictin jest związane z pirydoksyną zawartą w preparacie Benedictin, zażywaną wraz z doksyminą zgodnie z zaleceniami w leczeniu nudności 3–4 razy dziennie. Nie zmienia to jednak faktu, że sama doksymina nie powoduje ryzyka teratogenności dla płodu.

Nie potwierdzono również możliwości wywoływania przez doksyminę wrodzonej wady płodu nazywanej anomalią Polanda. Polega ona na braku mięśnia piersiowego większego i zniekształceniu dłoni. Analiza 78 przypadków takiej anomalii wykluczyła związek doksyminy z jej występowaniem (David 1982).

Lek ten należy do klasy A (według FDA) bezpieczeństwa stosowania w czasie ciąży. Zaleca się jednak konsultację z lekarzem przed zastosowaniem doksylaminy przez ciężarne.

Bezpieczeństwo

Analiza piśmiennictwa pozwala stwierdzić, iż doksylamina w dawkach rekomendowanych w leczeniu bezsenności, niepokoju, nudności oraz alergii jest bezpiecznym dla człowieka lekiem (Cho i wsp. 2007).

Działania niepożądane doksylaminy są wypadkową działania przeciwhistaminowego i niewielkiego wpływu cholinolitycznego. Są one podobne do działań niepożądanych innych leków przeciwhistaminowych. Objawami niepożądanymi doksylaminy są suchość w ustach, ataksja, bóle głowy, zaburzenia koordynacji ruchowej, zatrzymanie moczu, senność, zaburzenia pamięci, trudności z koncentracją; zażywanie doksylaminy jest sporadycznie związane z występowaniem bólów gastrycznych, biegunki, podenerwowania, kołatania serca, bólów i zawrotów głowy (Atanackovic i wsp. 2001; Brown i wsp. 1948; Ebrahimi i wsp. 2010; Feinberg i Bernstein 1948; Sheldon i wsp. 1948; Simons 2004). Około 30% osób, przyjmujących doksylaminę odczuwa suchość w ustach (Sjöqvist i Lasagna 1967).

Objawy niepożądane doksylaminy są zwykle łagodne i przemijające (DrugBank, MedlinePlus). Kiedy lek przyjmowany jest w porze wieczornej, zwykle jedynym działaniem niepożądanym mogącym wystąpić jest senność poranna (DrugBank, MedlinePlus). Zwykle nasilenie senności porannej jest łagodne i nie zakłóca normalnego funkcjonowania.

Doksylamina, podobnie jak leki przeciwhistaminowe drugiej generacji używane jako nowoczesne leki przeciwuczuleniowe, może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn (Sen i wsp. 2007).

Z powodu możliwości nasilania działań przeciwhistaminowych doksylamina nie powinna być podawana razem z innymi lekami przeciwhistaminowymi, szczególnie tymi o dużym powinowactwie do receptorów H_1 , jak na przykład difenhydramina czy cetyryzyna oraz cholinolitycznymi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, atropina).

Pomimo że doksylamina nie powoduje uzależnienia, po przewlekłym używaniu mogą wystąpić objawy odstawienia. Wynikają one z reakcji adaptacyjnych receptorów histaminowych. Z tego powodu nie jest zalecane przewlekle, wielotygodniowe zażywanie tej substancji.

Doksylamina ma szeroki indeks terapeutyczny. Dawka śmiertelna dla człowieka o masie 70 kg wynosi od 3,5–35 g (SIRI MSDS), co odpowiada 140–1400 tabletkom po 25 mg. Przedawkowanie powoduje zwykle suchość w ustach, rozszerzenie źrenic, bezsenność, koszmary nocne, euforię, drażliwość, niepokój, objawy żołądkowe,

tachykardię, a w skrajnych przypadkach zaburzenia świadomości, halucynacje i drgawki (Syed i wsp. 2009). Bardzo rzadko przedawkowanie doksylaminy może spowodować rhabdmiolizę, ostre zapalenie trzustki i niewydolność nerek (Lee i Lee 2002; Leybiskis i wsp. 2001).

Rhabdmioliza powodowana przez doksylaminę po raz pierwszy została opisana w 1983 roku (Hampel i wsp. 1983). Występuje ona u 5–57% osób, które przedawkują doksylaminę (Cho i wsp. 2007). Czynnikiem ryzyka wystąpienia rhabdmiolizy u osób, które przedawkowują doksylaminę, jest dawka doksylaminy. Udało się ustalić, że ryzyko rhabdmiolizy wzrasta znacząco po przekroczeniu dawki 20 mg/kg (Jo i wsp. 2007). Oznacza to dla 1400 mg (56 tabletek po 25 mg) dla dorosłego człowieka ważącego 70 kg.

Warto zauważyć, że difenhydramina – dopuszczona do wolnej sprzedaży w Polsce – w sytuacji przedawkowania również może powodować rhabdmiolizę (Emadian i wsp. 1996). Difenhydramina przy przedawkowaniu może być kardiotoksyczna i prowadzić do zaburzeń rytmu serca (Ramachandran i Sirop 2008). Opisywano liczne przypadki śmierci samobójczej w wyniku zatrucia difenhydraminą (Pragst i wsp. 2006; Ramachandran i Sirop 2008; Bockholdt i wsp. 2001). Sytuacje takie mają jednak miejsce bardzo rzadko – przy znacznym przedawkowaniu leku.

Rhabdmioliza przy wdrożeniu odpowiedniego leczenia może nie być groźna i nie prowadzić do powikłań. Jednym z poważnych powikłań mioglobinemii jest niewydolność nerek. Opisano przypadek 36-letniego mężczyzny, który zażył w celach samobójczych 2 400 mg doksylaminy (Syed i wsp. 2009). Na oddziale intensywnej terapii obserwowano u niego przymglenie, napad drgawkowy (który ustąpił spontanicznie), tachykardię i pobudzenie. Wykonano u niego płukanie żołądka oraz podano mu węgiel aktywowany. Badanie toksykologiczne moczu wykazało obecność metadonu. Po 2 dniach obserwowano znaczny wzrost poziomu mioglobinemii. W czasie pobytu na oddziale intensywnej terapii nie obserwowano osłabienia siły mięśniowej ani zaburzenia funkcji nerek. Warto wspomnieć, że mężczyzna ten nie zażywał opiatów. Doksylamina w dawkach toksycznych może dawać fałszywie pozytywne wyniki w kierunku zażywania metadonu i fencyklidyny (Syed i wsp. 2009).

Doksylamina nie jest zalecana do stosowania u dzieci z powodu węższego indeksu terapeutycznego, większej toksyczności i liczby przypadków śmiertelnych związanych z przedawkowaniem (Turk i Ewald 2012). Ocenia się, że dawka toksyczna u dzieci wynosi powyżej 1,8 mg/kg (Medsafe). U dzieci oraz osób starszych (>65 r.ż.), które zażyją terapeutyczną dawkę doksylaminy, może wystąpić reakcja paradoksalna, polegająca na ich nadmiernym pobudzeniu. Osoby starsze są bardziej podatne na działanie cholinolityczne leku. Doksylamina nie jest przeciwwskazana u osób w starszym wieku. Jeżeli jednak objawy niepożądane są uciążliwe u osób starszych, można rozważyć przerwanie podawania doksylaminy.

Nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych w okresie karmienia dziecka.

Wnioski

1. Doksylamina należy do leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji, działających uspokajająco, nasennie, przeciwuczuleniowo i przeciwwymiotnie.

2. Działanie uspokajające doksylaminy jest porównywalne z lekami uspokajającymi, a doksylamina w przeciwieństwie do benzodiazepin nie powoduje uzależnienia.

3. Działanie nasenne i dobrą tolerancję doksylaminy potwierdzono w badaniach klinicznych.

4. Doksylamina w zalecanych dawkach jest lekiem bezpiecznym dla człowieka.

5. Stosowanie doksylaminy może być alternatywnym leczeniem zaburzeń snu i objawów lęku.

Conflict of interest and financial support non declared. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Wkład autorów / Authors' contributions: MK – zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, zbieranie piśmiennictwa, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania / basic conceptual work, literature search, acceptance of the final manuscript version; RS – znaczący wkład w projekt pracy, zbieranie piśmiennictwa / important conceptual work, literature search; AB – znaczący wkład w projekt pracy, zbieranie piśmiennictwa / important conceptual work, literature search; AP – znaczący wkład w projekt pracy, zbieranie piśmiennictwa / important conceptual work, literature search

Piśmiennictwo / References

1. ACOG. American College of Obstetrics and Gynecology. Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 803–814.
2. Ancoli-Israel S. Insomnia in the elderly: a review for the primary care practitioner. *Sleep* 2000; Suppl. 1: 23–38.
3. Arsenault MY, Lane CA, MacKinnon CJ, Bartellas E, Cargill YM, Klein MC i wsp. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24: 817–831.
4. Atanackovic G, Navioz Y, Moretti ME, Koren G. The safety of higher than standard dose of doxylamine-pyridoxine (Diclectin) for nausea and vomiting of pregnancy. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 842–845.
5. Bockholdt B, Klug E, Schneider V. Suicide through doxylamine poisoning. *Forensic Sci Int* 2001; 119: 138–140.
6. Brown EA, Weiss LR, Maher JP. The clinical evaluation of a new histamine antagonist, decapryn. *Ann Allergy* 1948; 6: 1–6.
7. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol* 2001; 63: 637–72.
8. Cho YS, Lim H, Kim SH. Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J* 2007; 24: 276–280.
9. David TJ. Debendox does not cause the Poland anomaly. *Arch Dis Child* 1982; 57: 479–480.
10. DrugBank. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00366>
11. Ebrahimi N, Maltepe C, Einarson A. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy. *Int J Womens Health* 2010; 2: 241–248.
12. Emadian SM, Caravati EM, Herr RD. Rhabdomyolysis: a rare adverse effect of diphenhydramine overdose. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 574–576.
13. Feinberg SM, Bernstein TB. Histamine antagonists; a new antihistaminic drug, 2-[alpha-(2-dimethylaminoethoxy)-alpha-methylbenzyl]-pyridine succinate (decapryn succinate); experimental and clinical results. *J Lab Clin Med* 1948; 33: 319–324.
14. Fleming DM, Knox JD, Crombie DL. Debendox in early pregnancy and fetal malformation. *BMJ* 1981; 283: 99–101.
15. Frisch C, Hasenohrl RU, Krauth J, Huston JP. Anxiolytic-like behavior after lesions of the tuberomammillary nucleus E2-region in adult and aged rats. *Exp Brain Res* 1998; 119: 260–264.
16. Gill SK, Garcia-Bournissen F, Koren S. Systemic bioavailability and pharmacokinetics of the doxylamine-pyridoxine delayed-release combination (Diclectin). *Ther Drug Monit* 2011; 33: 115–119.
17. Hampel G, Horstkotte H, Rumpf KW. Myoglobinuric renal failure due to drug-induced rhabdomyolysis. *Hum Toxicol* 1983; 2: 197–203.
18. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach. *CMAJ* 2000; 162: 216–220.
19. Imaizumi M, Onodera K. The behavioral and biochemical effect of thioperamide, a histamine H₃-receptor antagonist in a light/dark test measuring anxiety in mice. *Life Sci* 1993; 53: 1675–1683.
20. Jo YI, Song JO, Park JH, Koh SY, Lee SM, Seo TH, i wsp. Risk factors for rhabdomyolysis following doxylamine overdose. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 617–621.
21. Korcok M. The Bendectin debate. *Can Med Assoc J* 1980; 123: 922–928.
22. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, i wsp. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 571–577.
23. Lee YD, Lee ST. Acute pancreatitis and acute renal failure complicating doxylamine succinate intoxication. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44: 165–166.
24. Leurs R, Traiffort E, Arrang JM, Tardivel Lacombe J, Ruat M, Schwartz JC. Guinea pig histamine H₁ receptor. Stable expression in Chinese hamster ovary cell reveals the interaction with three signal transduction pathways. *J Neurochem* 1994; 62: 519–527.

25. Leybushkis B, Fasseas P, Ryan KF. Doxylamine overdose as a potential cause of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* 2001; 322: 48–49.
26. Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological and nonpharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. *Drugs* 2000; 59: 781–800.
27. McKeigue PM, Lamm SH, Linn S, Kutcher JS. Bendectin and birth defects: I. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *Teratology* 1994; 50: 27–37.
28. MedlinePlus. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a682537.html>
29. Medsafe. <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/DataSheet/d/Dozilecap.htm>
30. Monti JM, D'Angelo L, Jantos H, Pazos S. Effect of α -fluoromethylhistidine on sleep and wakefulness in the rat. Short note. *J Neural Transm* 1988; 66: 1–11.
31. Müller Z, Sárkány A, Altorjay A, Szilágyi A, Tura T, Ozsvár Z. Liver failure in Eastern Europe. *Orv Hetil* 2009; 150: 555–557.
32. Orme ML. The debendox saga. *BMJ* 1985; 291: 918–919.
33. Passani MB, Giannoni P, Bucherelli C, Baldi E, Blandina P. Histamine in the brain: Beyond sleep and memory. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 1113–1122.
34. Payne GW, Neuman RS. Effects of hypomagnesia on histamine H₁-receptor mediated facilitation of NMDA responses. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 191–204.
35. Pragst F, Herre S, Bakdash A. Poisonings with diphenhydramine—a survey of 68 clinical and 55 death cases. *Forensic Sci Int* 2006; 161: 189–197.
36. Privou C, Knoche A, Hasenohrl RU, Huston JP. The H₁- and H₂ histamine blockers chlorpheniramine and ranitidine applied in the nucleus basalis magnocellularis region modulate anxiety and reinforcement related processes. *Neuropharmacology* 1998; 37: 1019–32.
37. Ramachandran K, Sirop P. Rare complications of diphenhydramine toxicity. *Conn Med*. 2008; 72: 79–82.
38. Rickels K. Doxylamine succinate in insomniac family practice patients: a double blind study. *Curr Ther Res* 1984; 35: 532–540.
39. Ringdahl EN, Pereira SL, Delzell JE Jr. Treatment of primary insomnia. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 212–219.
40. Roehrs T, Papineau K, Rosenthal L, Roth T. Ethanol as a hypnotic in insomniacs: self administration and effects on sleep and mood. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 279–286.
41. Sen A, Akin A, Craft KJ, Canfield DV, Chaturvedi AK. First-generation H₁ antihistamines found in pilot fatalities of civil aviation accidents, 1990–2005. *Aviat Space Environ Med* 2007; 78: 514–522.
42. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol*. 1997; 14: 119–124.
43. Sheldon JM, Weller KE, Haley RR, Fulton JK. Clinical observations with decapryl; a new antihistaminic compound. *Univ Hosp Bull* 1948; 14: 13–15.
44. Shrim A, Boskovic R, Maltepe C, Navios Y, Garcia-Bournissen F, Koren G. Pregnancy outcome following use of large doses of vitamin B₆ in the first trimester. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 749–751.
45. Simons FE. Advances in H₁-antihistamines. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2203–2217.
46. SIRI MSDS. <http://hazard.com/msds/mf/baker/baker/files/d8882.htm>
47. Sjöqvist F, Lasagna L. The hypnotic efficacy of doxylamine. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8: 48–54.
48. Smith GM, Smith PH. Effects of doxylamine and acetaminophen on postoperative sleep. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 549–557.
49. Syed H, Som S, Khan N, Faltas W. Doxylamine toxicity: seizure, rhabdomyolysis and false positive urine drug screen for methadone. *BMJ Case Reports* 2009; doi:10.1136/bcr.09.2008.0879.
50. Szelenberger W., Skalski M. Zaburzenia snu. W: Psychiatria. Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002; 538–544.
51. Turk EE, Ewald A. A fatal complication of doxylamine in 1-year-old girl. *Int J Legal Med* 2012; 126: 447–449.
52. Yanai K, Son LZ, Endou M, Sakurai E, Nakagawasai O, Tadano T i wsp. Behavioural characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H₁ receptors. *Neuroscience* 1998; 87: 478–487.