

OVER-THE-COUNTER ANTIHISTAMINES IN INSOMNIA THERAPY

Patrycja Słomczyńska*¹, Jakub Młodziński², Katarzyna Paradowska¹

¹ Department of Organic and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland.

² Faculty of Medicine, Medical University of Warsaw, 02-097 Warsaw, Poland.

* Correspondence, e-mail: patrycja.slomczynska13@gmail.com

Received: 26.04.2024 / Accepted: 23.09.2024 / Published: 31.10.2024

ABSTRACT

The initial antihistamines were introduced over eight decades ago and encompass two generations of H₁ receptor antagonists. The initial generation of antihistamines, which possess an additional sedative effect, was employed in the treatment of insomnia. One of the antihistamines utilized in the treatment of insomnia is diphenhydramine. Despite its proven efficacy when administered orally, the drug has numerous side effects and contraindications. The use of this medication has been demonstrated to significantly exacerbate the effects of other pharmaceutical agents and may potentially lead to the development of dependence. Another substance with significant structural similarity to diphenhydramine and employed in medicinal products for the treatment of insomnia is doxylamine. It belongs to the first generation of H₁ antihistamines and is of significant interest. It exhibits sedative, hypnotic, antiemetic and antihyperalgesic properties. The objective of this paper is to discuss histamine receptors, the effects of histamine, antihistamines and to present safe methods for the prevention and treatment of sleep disorders.

KEYWORDS: antihistamines, diphenhydramine, doxylamine, allergy, insomnia

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Bezsenna to narastający problem dzisiejszych czasów [1]. Nieuregulowane godziny pracy przed ekranem stały się jedną z przyczyn wzrostu zaburzeń snu, których główną metodą prewencji i terapii jest zachowanie właściwej higieny snu. Wiąże się ona ze zmianą przyzwyczajzeń, zachowań i warunków środowiskowych w celu poprawienia długości i jakości snu. Jednak, gdy naturalne metody zawodzą konieczne jest włączenie farmakologicznych metod zwalczania bezsenności, które doprowadziły do popularyzacji samoleczenia zaburzeń snu. Ważnym elementem terapii zaburzeń snu jest edukowanie pacjenta w zakresie właściwego stosowania leków bez recepty i świadome sięgnięcie po leki przeciwhistaminowe w terapii bezsenności. Formy terapeutyczne przybrały różnorodne postacie, w tym próby wynalezienia nowego leku. Poszukiwanie nowych metod farmakoterapii doprowadziło do wykorzystania działań niepożądanych leków przeciwalergicznych jako zalet do terapii zaburzeń snu [2]. Jednak mała świadomość pacjentów w stosowaniu tych środków może wzbudzać wiele wątpliwości co do słuszności tej terapii jako dostępnej w postaci produktów leczniczych wydawanych bez recepty [3]. W celu zrozumienia problemu należy zacząć od wyjaśnienia patofizjologii alergii oraz mechanizmów działania leków w niej stosowanych.

2. Receptory - mechanizm działania, podział

Błonowe białka receptorowe to najczęściej glikoproteiny, które są elementem chemicznego systemu sygnalizacji w organizmie [4,5]. Wiążą one neurotransmitery i hormony, wywołując zmiany fizjologiczne wewnątrz komórki [6]. W każdym organizmie informacje są przekazywane szybko i jednoznacznie, a za przepływ tych informacji odpowiadają specyficzne receptory w komórkach [4]. Do komórek wrażliwych (docelowych) przyłączane są odpowiednie ligandy, które wpływają na aktywację receptora i uruchomienie wewnątrz komórki transdukcji sygnału. Sygnały zewnętrzne zostają zamienione na sygnały wewnątrzkomórkowe, które w następstwie oddziałują na układ lub układy efektorowe, wywołując odpowiedź komórki [4]. Rozpoznanie ligandu małych cząsteczek przebiega w sposób analogiczny do reakcji enzym-substrat, a ligandy dużych cząsteczek dopasowują się do receptorów na zasadzie zamka błyskawicznego [4]. Każdemu ligandowi można przypisać wiele podtypów receptorów, dzięki którym istnieje więcej możliwości działań fizjologicznych, przez co ligandy są bardziej selektywne w danej komórce [6]. Pomimo wielu możliwości reakcji ligandu z podtypem receptora wyróżniamy duże rodziny receptorów na podstawie struktury i ich funkcji [6]. Wśród nich znajdują się trzy podgrupy receptorów błonowych: związane z kanałami

jonowymi, związane z białkiem G oraz związane z enzymami [4].

Wybrany receptorem jest receptor histaminowy, który należy do grupy receptorów błonowych sprzężonych z białkiem G, metabotropowych [4]. Białka G wiążą nukleotydy guanozynowe, skąd pochodzi ich nazwa i są zbudowane z trzech podjednostek α , β i γ , co wyróżnia je na tle innych białek.

3. Alergia

Każdego roku odnotowuje się coraz więcej przypadków alergii w populacji globalnej. Alergia to stan nabytej nadwrażliwości na określoną substancję [4]. Powtórne zetknięcie się organizmu z danym antygenem wywołuje niekorzystne reakcje układu immunologicznego, które w efekcie mogą doprowadzić w skrajnych przypadkach do zgonu. Takie antygeny są nazywane alergenami i mogą uczulać organizm przez kontakt z układem oddechowym, pokarmowym, skórą lub parenteralnie. Wyróżniamy trzy typy reakcji alergicznych zależnych od reakcji alergen - przeciwciała oraz czwarty typ reakcji typu komórkowego. W typie I i III, w konsekwencji na ekspozycję organizmu na alergen, uwalniane są z mastocytów i bazofili w substancje biologicznie czynne, w tym histaminy [4].

W ostatnich dziesięcioleciach odnotowujemy coraz częstsze przypadki alergii pokarmowej [7]. Spowodowane to jest większą świadomością i rozwijającą medycyną, która jest w stanie w precyzyjny sposób zdiagnozować pacjenta z alergią. Alergia dotyczy ludzi w każdym wieku, niezależnie od pochodzenia i pozycji społeczno-ekonomicznej, dlatego stała się problemem globalnym. W przekrojowym badaniu populacyjnym opublikowanym w 2018 roku w USA oszacowano, że alergia pokarmowa zależna od IgE dotyczy 1 na 10 osób dorosłych i 1 na 12 dzieci [7]. Pomimo braku objawów w przypadku ograniczenia narażenia na dany alergen, alergia pokarmowa stanowi znaczne obciążenie dla jakości życia chorych i ich rodzin. Liczba dzieci i osób dorosłych cierpiących na alergię pokarmową stale rośnie i wymaga wdrożenia skutecznych działań zapobiegawczych.

4. Histamina

Histamina to substancja magazynowana w różnych komórkach organizmu m.in. w mastocytach, komórkach zasadochłonnych oraz w mniejszych ilościach w makrofagach, płytkach krwi i limfocytach [8]. Wytwarzana jest przez komórki tuczne obecne w mózgu i innych narządach lub neurony histaminergiczne, które znajdują się w tylnej części podwzgórza [4]. Z udziałem enzymu (dekarboksylazy histydyny) powstaje z L-histydyny w cytoplazmie neuronu, a następnie jest magazynowana i uwalniana w każdej tkance organizmu. Odpowiada za wiele procesów fizjologicznych, które są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu lub prowadzących do rozwoju stanu zapalnego [8]. Uczestniczy w reakcjach kontrolujących napięcie mięśni, wydzielania gruczołowego, gojeniu ran, różnicowania i podziału komórek, czy neuroprzekątnictwa. Współdziałając z innymi neuroprzekaznikami, reguluje wydzielanie hormonów przysadki, nasila pobieranie wody, hamuje pobieranie pokarmu i wykazuje działanie przeciwbólowe [4]. Oprócz tego jest substancją przekątnikową reakcji zapalnych i w organizmie człowieka jest przekazywana za pomocą swoistych receptorów [8]. Jej zadaniem jest przekazanie

sygnału do kapilar w najbliższym sąsiedztwie od uszkodzonej komórki, dzięki czemu pory w kapilarach stają się bardziej przepuszczalne dla przeciwciał i białych krwinek, a w efekcie powstaje obrzęk [5]. Dodatkowo rozszerza naczynia krwionośne, zwiększając dopływ krwi do danego obszaru. Powstaje wtedy zaczerwienione, ocieplone i opuchnięte miejsce otaczające ognisko infekcji lub zranienia.

Obecnie poznano cztery podtypy receptorów histaminergicznych: H_1 i H_2 (pobudzające komórkę) oraz H_3 i H_4 (hamujące komórkę), które są zlokalizowane w różnych narządach organizmu [4]. Histamina zostaje uwolniona pod wpływem różnych bodźców fizykalnych, toksyn, leków, alkoholu i pokarmu. Dodatkowo zostaje uwolniona podczas reakcji alergicznej, która odpowiada za alergię IgE zależne. Histamina w zależności od pobudzenia różnych typów receptorów histaminowych wywiera inne działanie na organizm [9]. Pobudzenie receptorów H_1 skutkuje skurczem mięśni gładkich, zwiększeniem przepuszczalności naczyń żylnych i rozszerzeniem naczyń krwionośnych w skórze. Doprowadza to do powstania obrzęku, zmian skórnych objawiających się zaczerwienieniem, pęcherzami lub innymi charakterystycznymi zmianami skórnymi. Podrażnione zakończenia nerwowe objawiają się świądem i bólem.

Histamina obecna w płynach ustrojowych wywołuje reakcje tkanek, działając przez receptory komórkowe, a sposób reakcji tkanki zależy od rodzaju receptora, na który zadziała histamina [10]. Gdy w 1937 roku Bovet i Staub dokonali syntezy pierwszych związków antyhistaminowych blokujących receptor H_1 (mepyramina, fenbenzamina, tripelenamina), rozpoczęto badania nad tym receptorem. Wszystkie substancje ze względu na swoją toksyczność nie znalazły zastosowania w lecznictwie, ale zapoczątkowały nowy etap w historii leczenia alergii [2]. Ponad 80 lat temu na rynek farmaceutyczny wprowadzono pierwszy lek przeciwhistaminowy - Antergan. Wkrótce po tym, substancję aktywną - fenbenzaminę, zastąpiono innym lekiem przeciwhistaminowym tej samej klasy, znanym jako mepyramina (pyrylamina; Neoantergan) w celu otrzymania substancji o większej sile działania przeciwhistaminowego. Następnie opracowano i wprowadzono inne leki przeciwhistaminowe, takie jak difenhydramina, prometazyna i tripelennamina [2,11]. Pierwsze substancje wykazywały właściwości przeciwswiądowe, przeciwwymiotne i miejscowo znieczulające. Pomimo że receptory histaminowe nie zostały jeszcze sklasyfikowane w latach 30 XX wieku, substancje takie jak difenhydramina, prometazyna i tripelennamina były powszechne w użyciu [2].

5. Leki przeciwhistaminowe

Wśród antagonistów receptorów histaminowych wyróżniamy trzy grupy: antagonistów receptora H_1 , H_2 , H_3 oraz H_4 (Tabela 1) [2]. Na podstawie budowy chemicznej, działania, jak i względów historycznych termin „leki przeciwhistaminowe” dotyczy tylko antagonistów receptora H_1 . Substancje będące antagonistami receptora H_2 znalazły zastosowanie w preparatach hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Wśród antagonistów receptora H_1 stosowanych ogólnoustrojowo możemy wyróżnić dwie generacje leków przeciwhistaminowych, których cechą

różniaca jest przenikanie przez barierę krew-mózg i działanie sedatywne [2]. Leki II generacji są pozbawione działania sedatywnego. Należą do nich cetyryzyna, desloratadyna, feksofenadyna, lewocetyryzyna, loratadyna, rupatadyna i najnowsza molekula o działaniu przeciwhistaminowym – bilastyna [12]. Dzięki brakowi tego działania i szerokim indeksie terapeutycznym są stosowane w leczeniu kataru siennego, pokrzywki oraz świądu. Leki I generacji charakteryzują się silnym działaniem sedatywnym oraz upośledzają czynności psychomotoryczne. Znajdujące się

w tej grupie substancje takie jak klemastyna, hydroksyzyna, prometażyna, mizolastyna, doksyłamina i difenhydramina posiadają bardziej zróżnicowane cele terapeutyczne, znajdując zastosowanie w leczeniu chorób alergicznych i środkach uspokajających [2]. Działanie sedatywne przez długi czas było uznawane za działanie niepożądane terapii przeciwalergiczej, ale coraz większe zainteresowanie doprowadziło do wykorzystania tego efektu w innym, nowym zastosowaniu - terapii bezsenności.

Tabela 1. Podział receptorów histaminowych ze względu na ich lokalizację oraz działanie [2].

Receptor	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
Lokalizacja	Mięśnie gładkie, śródbłonek naczyniowy, gruczoły wydzielnicze, ośrodkowy układ nerwowy (OUN)	Komórki ściany żołądka, mięsień sercowy, komórki tuczne, OUN	OUN, presynaptyczny splot błony mięśniowej przewodu pokarmowego	Komórki krwiotwórcze
Mechanizm działania	Aktywacja szlaku fosfadyloinozitolowego, otwarcie kanałów dla Ca ²⁺ , synteza eikozanoidów, aktywacja produkcji NO w śródbłonku naczyń	Aktywacja pompy protonowo-potasowej w komórkach okładzinowych żołądka	Zahamowanie wydzielania histaminy, noradrenaliny, serotoniny, acetylocholino	Wzrost syntezy czynników adhezyjnych
Efekt	Skurcz mięśni gładkich i sekrecja gruczołów, spadek ciśnienia tętniczego, świąd, wstrząs anafilaktyczny	Przyspieszona akcja serca, nasilone wydzielanie soku żołądkowego	Regulacja snu i czuwania, regulacja homeostazy energetycznej	Działanie prozapalne

6. Bezsenność

Bezsenność to powszechna dolegliwość w świecie zdominowanym przez ekrany urządzeń elektronicznych i zmodyfikowane godziny pracy, często do godzin wieczornych [1]. Niewystarczająco długi lub niskiej jakości sen przyczynia się do narastających trudności z zasypianiem, zbyt wczesnego wybudzania oraz poczucia, że sen nie daje wypoczynku [13]. Przewlekłość tych stanów powoduje zaburzenia takie jak hipersomnia, czyli nadmierną senność, czy parasomnie rozumiane jako nieprawidłowe zdarzenia w czasie snu. Za podstawowy czynnik regulujący okotodobowy rytm snu i czuwania uważa się światło, które wpływa na wydzielanie melatoniny. Braku snu w ewidentny sposób deprywuje prace układu nerwowego. Powoduje pogorszenie czasu reakcji, dokładności, siły i wytrzymałości [14]. Dodatkowo pogarsza funkcje poznawcze, takie jak osąd i podejmowanie decyzji. Pacjenci coraz częściej poszukują sposobów i środków, które w szybki i skuteczny sposób pomogą im w zwalczeniu tych dolegliwości [1]. W tym celu pacjenci najczęściej zgłaszają się do apteki po poradę od/do specjalisty (farmaceuty). Rosnące zainteresowanie pacjentów samoleczeniem problemów ze snem spowodowało potrzebę poszukiwania nowych, bezpiecznych substancji wspomagania zdrowego snu. Obecnie istnieje wiele dostępnych mieszanek ziołowych zawierających m.in. ziele kozłka lekarskiego (*Valeriana officinalis*), melisę lekarską (*Melissa officinalis*) oraz chmiel zwyczajny (*Humulus lupulus*), ale na oczekiwany efekt potrzeba czasu [15]. Innymi zarejestrowanymi produktami leczniczymi ze wskazaniem do wspomagania leczenia bezsenności dostępnymi bez recepty są preparaty zawierające melatoninę [16] lub coraz częściej rejestrowani antagoniści receptora histaminowego (doksyłamina, difenhydramina) [17,18].

6.1 Higiena snu - czynniki zewnętrzne

Higiena snu jest zbiorem rekomendacji, mającym na celu poprawienie jego jakości i wydłużenie czasu [13]. Opiera się na modyfikacji przyzwyczajeń, zachowań oraz warunków środowiskowych. Do czynników zewnętrznych wpływających na jakość snu zaliczane są: hałas, temperatura oraz alergeny.

Hałas w czasie snu prowadzi do stymulacji sympatycznego układu nerwowego i uwolnienia tzw. hormonów stresu [4,13]. Wchodzące w ich skład adrenalina i noradrenalina powodują m.in. wzrost ciśnienia, tętna i częstości oddechów oraz nasilenie procesów katabolicznych w organizmie. Trzecia składowa kortyzol wywiera na powyższy efekt permissyjny, nasilając ich działanie. Długotrwała stymulacja prócz zmniejszenia jakości snu może prowadzić do zaburzeń pracy nadnerczy jak ich nadczynność lub niedoczynność [4].

Innym czynnikiem jest niewłaściwa temperatura powietrza panująca w pomieszczeniu [13]. Zarówno niska, jak i wysoka negatywnie wpływa na jakość i długość snu. Niska temperatura w większym stopniu wpływa na regulację autonomiczną [4]. Wynika to z anatomicznie większej ilości receptorów reagujących na zimno. Chłód powoduje pobudzenie procesów termogennych takich jak drżenie mięśniowe i zwężenie naczyń. Przy wysokiej temperaturze analogicznie następuje rozszerzenie naczyń i wzmożona potliwość. Oba te procesy stymulując ośrodek termoregulacji w podwzgórze, angażują mózg w czasie odpoczynku pogarszając jego jakość. Za optymalną temperaturę powietrza uznaje się 24-26 °C [13].

Alergeny, takie jak roztocza, również są ważnym czynnikiem, które mogą zakłócać fazy fizjologicznego snu

[13]. Ekspozycja na toksyczne dla człowieka alergeny wywołuje reakcje zapalne organizmu, które objawiają się charakterystycznymi symptomami dla stanów zapalnych górnych dróg oddechowych tj. przekrwieniem błony śluzowej nosa, kichaniem oraz kaszlem. Wszystkie powyższe czynniki powodują skrócenie fazy snu głębokiego i wydłużenie fazy czuwania obniżając jego jakość.

6.2 Higiena snu - czynniki wewnętrzne

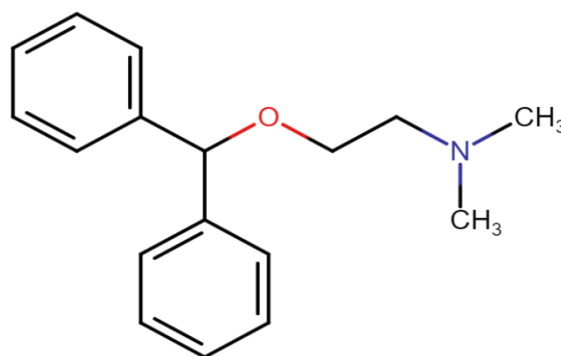
Niekiedy najtrudniejszą kwestią poprawienia snu jest znalezienie właściwej pory na odpoczynek. Rekomenduje się, aby podejmować próby snu, jedynie w sytuacjach dużego zmęczenia, które można osiągnąć przy zachowaniu stałych godzin snu [13]. Dodatkowo zaleca się stopniowe przejście ze stanu aktywności do spoczynku, wykonując relaksującą czynność jak np. słuchanie muzyki, kąpiel w wodzie o temperaturze ciała czy ćwiczenia oddechowe. Nie zalicza się do nich korzystanie z urządzeń elektronicznych, których fale elektromagnetyczne, według dostępnych badań, wpływają na wynik encefalogramu w czasie snu, prawdopodobnie wpływając również na wydzielanie melatoniny.

Ważnym elementem jest spożywanie regularnych posiłków w ciągu dnia. Osoby jedzące i śpiące nieregularnie częściej sięgają po posiłki wysokoenergetyczne [13]. Należy unikać ciężkostrawnych, pikantnych i słodkich posiłków na dwie godziny przed pójściem spać, aby ograniczyć procesy metaboliczne wybudzające ze snu oraz minimalizować dostępność tryptofanu zawartego w białkach będącego substratem syntez serotoniny i melatoniny regulujących cykl dobowy [4,13]. Podobne zalecenia dotyczą spożywanych napojów. Rekomenduje się ograniczenie objętości wypijanych napojów pobudzających organizm, które w swoim składzie zawierają kofeinę i alkohol [13].

pozytywny efekt na organizm mają mleko oraz niektóre zioła np. kozłek lekarski (*Valeriana officinalis*), melisa lekarska (*Melissa officinalis*) oraz chmiel zwyczajny (*Humulus lupulus*) [13,15]. Istotnym elementem higieny snu jest również regularna aktywność fizyczna ograniczana na kilka godzin przed snem w celu uniknięcia wpływu autonomicznego układu nerwowego na pracę serca szczególnie w ciągu pierwszych godzin snu [13]. Do wiarygodnej oceny higieny snu opracowano liczne narzędzia takie jak SHI (*Sleep Hygiene Index*) czy SHAPS (*Sleep Hygiene Awareness and Practice Scale*) polegające na samoświadomej ocenie głębokości zaburzeń higieny snu. Niektóre z nich znajdują zastosowanie w poszczególnych grupach wiekowych np. CSHS (*Children's Sleep Hygiene Scale*) u dzieci lub ASHS (*Adolescent Sleep Hygiene Scale*) u nastolatków pomiędzy 12, a 18 rokiem życia [13].

7. Difenhydramina

Difenhydramina, (2-benzhydryloksy-*N,N*-dimetyloetanolamina (Rys. 1) jest pochodną etanolaminy i wykazuje działanie przeciwocholinergiczne, nasenne i uspokajające [18].



Rys 1. Struktura chemiczna cząsteczki difenhydraminy.

7.1 Informacje ogólne

Difenhydramina bardzo silnie hamuje ośrodkowy układ nerwowy, przez co znalazła zastosowanie w przejściowym łagodzeniu zaburzeń snu [19]. Należy do grupy leków przeciwocholinergicznych pierwszej generacji, której mechanizm opiera się na blokowaniu przyłączania histaminy do jej receptorów [8]. Blokuje obwodowe receptory histaminowe H₁, hamując procesy zapalne we wczesnej fazie reakcji zapalnej. Stosowana miejscowo na błonę śluzową nosa i spojówek zmniejsza nasilenie charakterystycznych objawów procesu zapalnego, dlatego też znalazła zastosowanie w ostrych stanach zapalnych spojówek w przebiegu całorocznego i sezonowego alergicznego zapalenia oczu oraz ostrych stanach zapalnych błony śluzowej nosa, oraz przy zaostrzeniu przewlekłego nieżyty nosa w przebiegu całorocznego i sezonowego alergicznego kataru.

Podanie doustnie difenhydraminy powoduje przenikanie jej do ośrodkowego układu nerwowego, w którym wywołuje uczucie senności [8]. Dzięki temu efektowi znalazła zastosowanie w preparatach złożonych w celu leczenia bólu z towarzyszącą bezsennością. Jednakże w związku z rosnącym zainteresowaniem tą substancją, wprowadzono na rynek preparat zawierający tylko difenhydraminę w postaci tabletek doustnych, który dostępny jest bez recepty. Zgodnie z dostępną literaturą skraca czas zasypiania oraz zwiększa jakość i głębokość snu [8].

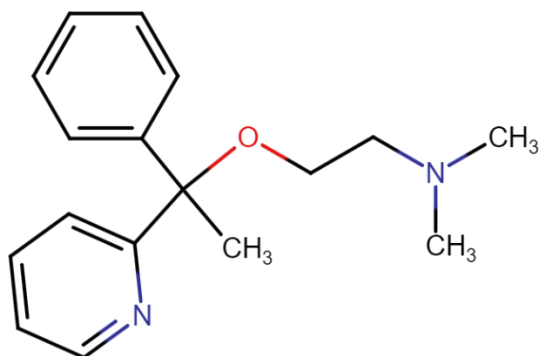
Niektóre źródła podają, że pomimo niskiego potencjału uzależniającego może aktywować mezo limbiczny, dopaminergiczny układ nagrody oraz hamować wychwyty zwrotny serotoniny [20]. W dawkach rekreacyjnych może prowadzić do podwyższonego nastroju i poziomu energii, halucynacji oraz efektów wyciszających.

7.2. Metabolizm

Stosowany chlorowodorek difenhydraminy wchłania się po podaniu doustnym i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie [18]. Według badań do krążenia ogólnego w postaci niezmienionej dociera tylko 40-60% dawki podanej tą drogą i około 80-85% leku wiąże się z białkami osocza. Swoje maksymalne stężenie w surowicy osiąga w ciągu 1-4 godzin, a działanie uspokajające występuje w ciągu 1-3 godzin od podania pojedynczej dawki. Difenhydramina jest metabolizowana głównie do kwasu difenylometoksyoctowego oraz podlega dealkalizacji. Następnie metabolity związane z glicyną i glutaminą są wydalane z moczem.

8. Doksylamina

Doksylamina (N,N-dimetylo-2-(1-fenyl-1-pirydyn-2-yl-etoeksy)etano-1-amina), (Rys. 2) jest pochodną etanolamina oraz kompetycyjnym, odwracalnym i niespecyficznym antagonistą receptorów histaminowych H₁ [17]. Wykazuje działanie nasenne, uspokajające, przeciwwymiotne i przeciwocholinergiczne [21].



Rys 2. Struktura chemiczna cząsteczki doksylaminy.

8.1 Informacje ogólne

Doksylamina, tak jak w przypadku difenhydraminy, jest stosowana w produktach leczniczych w leczeniu bezsenności. Należy do pierwszej generacji leków przeciwhistaminowych H₁, wykazując właściwości farmakologiczne i zastosowanie odpowiadające tej grupie leków [3]. Wykazuje dodatkowo właściwości przeciwwymiotne [17], które są wykorzystywane w połączeniu z pirydoksyną w leczeniu nudności i wymiotów związanych z ciążą [3]. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła to połączenie w leczeniu nudności i wymiotów u kobiet w ciąży jako pierwszy wybór [22]. Efekt jego działania wynika z hamowania sygnalizacji histaminergicznej w ośrodku wymiotnym w rdzeniu.

Doksylamina przenika przez barierę krew-mózg oraz oddziałuje na centralne receptory histaminowe H₁, co wywołuje efekt uspakajający, który może wynikać również z antagonizmu z receptorami muskarynowymi i serotoninericznymi [17]. Dzięki takim właściwościom skraca czas zasypiania oraz wydłuża czas snu wraz z poprawą jego jakości.

8.2 Metabolizm

Wodorobursztynian doksylaminy wchłania się po podaniu doustnym i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie [21]. Na tle innych leków przeciwhistaminowych wykazuje niski stopień wiązania z białkami osocza (24%). Stężenie maksymalne osiąga w czasie 2-3 godzin, a działanie nasenne występuje już w ciągu 30 minut. Sześćoetapowy mechanizm metabolizmu doksylaminy nie został dokładnie poznany. Wspomina się o możliwej indukcji cytochromu P450.

9. Toksyczność

Każda substancja czynna w produktach leczniczych jest obciążona ryzykiem działań niepożądanych, a ich nadużycie grozi przedawkowaniem. Leki dostępne bez recepty (OTC) również powodują zagrożenie ich nadużycia, co często jest bagatelizowane przez społeczeństwo [23]. Na podstawie obecnej literatury medycznej dysponujemy wiedzą co do

toksyczności powszechnie stosowanych leków OTC takich jak: paracetamol, kwas acetylosalicylowy czy difenhydramina, ale wciąż brakuje danych na temat przypadków nadużycia substancji wspomagających sen np. melatoniny. Coraz częściej pacjenci zgłaszają się z problemem, jakim jest np. bezsenność sporadyczna, do apteki ogólnodostępnej oczekując profesjonalnej pomocy. W takich przypadkach farmaceuci edukują pacjenta w zakresie właściwego stosowania produktów OTC (np. zalecanego czasu stosowania, przeciwwskazań do stosowania, nadużywania, interakcji z innymi produktami leczniczymi lub suplementami diety) oraz konsekwencji związanych z ich nieprawidłowym użyciem [24].

Difenhydramina oddziałująca na receptory H₁ w układzie nerwowym jest odpowiedzialna za efekt uspokajający, który został wykorzystany w preparatach OTC [23]. Należy jednak pamiętać, że działa również na receptory muskarynowe wykazując działanie antycholinergiczne, objawiające się tachykardią, suchością w jamie ustnej czy zaburzeniem widzenia. Przez to jednym z głównych przeciwwskazań do stosowania difenhydraminy jest jaskra z wąskim kątem przesączania [3].

Do toksycznych objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego należą obniżona czujność, omamy, majaczenie i potencjalne drgawki [25]. Skutkiem hamowania ośrodkowego układu nerwowego jest również wydłużenie czasu reakcji, które ogranicza zdolność np. do prowadzenia pojazdów mechanicznych [3]. W przypadku przekroczenia dawki toksycznej może dojść do zaburzenia pracy serca i indukowania wydłużonego odcinka QT w zapisie badania EKG, które w konsekwencji mogą prowadzić do arytmii [25].

Ponadto duże dawki difenhydraminy mogą skutkować kardiotoxycnością, w której występuje blokada kanału sodowego, analogiczna do antyarytmicznego efektu Vaughana-Williamsa typu 1A [25]. Badania na mysich modelach wykazały, że drgawki wywołane przez difenhydraminę są zależne od zastosowanej dawki oraz nie trwają długo [25]. U ludzi również odnotowuje się przypadki wystąpienia wydłużonego odcinka QTC z tachykardią [26]. Przeprowadzone badanie retrospektywne oceniło nieprawidłowości w zapisie elektrokardiograficznym u 126 pacjentów, którzy zastosowali difenhydraminę w dawkach przekraczających działanie terapeutyczne. Większość uczestników w badaniu spożyła difenhydraminę w dawce większej niż 500 mg, co znacznie wydłużyło odstęp QT w porównaniu do grupy kontrolnej. W innym udokumentowanym przypadku przewlekłe stosowanie difenhydraminy w małych dawkach również przyczyniło się do wydłużenia odstępu QT, które ustąpiło po odstawieniu leku [27]. Pomimo badań wskazujących na silne indukowanie sygnałów bodźcoprzewodzących serca prowadzących do zatrzymania jego akcji na tle innych leków antyhistaminowych oraz fakt bycia jedną z nielicznych substancji przebadanych i wpisanych na listę związków o istotnym działaniu proarytmicznym, wciąż rośnie zainteresowanie produktami zawierającymi difenhydraminę [28]. Powyższe dowody sugerują, aby podczas stosowania przewlekłego difenhydraminy, ze względu na jej toksyczność, uważnie monitorować stan układu sercowo-naczyniowego i neurologicznego.

O wiele rzadszym, ale i niebezpiecznym skutkiem przedawkowania difenhydraminy jest rhabdomyoliza, która w sposób nie w pełni poznany może bezpośrednio uszkadzać mięśnie [26]. Zgodnie z jedną z teorii leki przeciwhistaminowe zmieniają przepuszczalność sarkolemy, co prowadzi do przedostania się zawartości wewnątrzkomórkowej i zaburzą działanie pomp sodowo-potasowych oraz ATP-azy i kanałów wapniowych kumulując wapń wewnątrz komórki [29]. Takie działania powodują nadmierne skurcze miofibryli oraz zaburzenie procesów energozależnych, co prowadzi do zniszczenia i śmierci miocytów.

Leki przeciwhistaminowe H₁ wykazujące działanie sedatywne nasilają działanie innych leków nasennych, przeciwbólowych, narkotycznych, psychotropowych hamujących OUN oraz alkoholu [3]. Nieświadome jednoczesne stosowanie tych substancji może prowadzić do poważnych konsekwencji. W przeprowadzonej retrospektywnej analizie ekspozycji na difenhydraminę w latach 2005-2016 zgłoszonych do krajowego systemu danych o zatruciach (NPDS) przeprowadzonej przez Amerykańskie Stowarzyszenie Centrów Kontroli Zatruc odnotowano 158 774 przypadków celowego narażenia na ekspozycję [20]. Ponad połowa dotyczyła osób poniżej 25 roku życia, 78% przypadków było wynikiem prób samobójczych, a 63,7% dotyczyło kobiet. Ostatecznie zarejestrowano 745 zgonów, z czego w 85% przypadkach stosowano jednocześnie inne substancje. Niepokojącym zjawiskiem był znaczny wzrost nadużywania difenhydraminy u dzieci w wieku 10-14 lat, który zwiększył się prawie trzykrotnie w okresie badania.

Podczas stosowania doksylaminy w preparatach OTC również zdarzają się przypadki celowego lub nieświadomego jej przedawkowania. Toksyczne dawki tej substancji najczęściej prowadzą do zaburzeń świadomości, napadów padaczkowych czy zatrzymania akcji serca i płuc [30]. Jednak coraz częściej zgłaszane są przypadki pacjentów z rhabdomyolizą lub ostrą niewydolnością nerek, które wymagają szybkiego wdrożenia leczenia. Badania wykazały, że przyjęcie $\geq 20\text{mg/kg}$ m.c. doksylaminy powodowało wystąpienie rozpadu mięśni w 87% analizowanych przypadków [31]. Rhabdomyoliza często zostaje pominięta klinicznie przez swoje niespecyficzne objawy tj. senność, tachykardia, wysokie ciśnienie czy zawroty głowy. Prowadzi to do ostrej niewydolności nerek i w konsekwencji śmierci pacjenta. Dodatkowo wraz z ilością przyjętego leku zwiększa się czas trwania objawów, wydłuża się czas metabolizmu innych przyjętych leków oraz pogłębia się niedokrwienie mięśni, które w mechanizmie ucisku może być przyczyną rhabdomyolizy. Szybkie rozpoznanie zatrucia lekami antyhistaminowymi H₁ może zapobiec postępowi niewydolności nerek oraz zmniejszyć ryzyko rozwoju przewlekłej choroby nerek wymagających wprowadzenia dializoterapii.

Doksylamina swoją budową chemiczną częściowo przypomina cząsteczkę metadonu, opioidowego leku przeciwbólowego oraz cząsteczkę fencyklidyny, substancji psychoaktywnej [32]. Dodatkowo doksylamina jest wydalana w postaci niezmienionej oraz dwóch metabolitów. W przypadku jej przekroczonych wysokich stężeń w organizmie może prowadzić to do fałszywie dodatnich wyników badań na obecność metadonu lub fencyklidyny przy użyciu zestawów immunoenzymatycznych, a to może

skutkować źle dobranym leczeniem pacjenta i nieskutecznością terapii.

Obecnie difenhydramina i doksylamina są łatwo dostępnymi lekami OTC występującymi pojedynczo lub w preparatach złożonych. Sprzyja to nieświadomym nadużyciom tych substancji lub niebezpiecznym trendom w mediach społecznościowych, w których świadomie stosuje się duże dawki leku przeciwhistaminowego w celu wywołania halucynacji [25]. Problem nadużywania leków OTC powinien być monitorowany i uaktualniany ze względu na ciągłe pojawianie się nowych produktów leczniczych oraz aby zwiększyć rzetelność udzielanej pierwszej pomocy pacjentom.

10. Czy samoleczenie lekiem przeciwhistaminowym może być bezpieczne?

Wszystkie substancje stosowane w celu leczenia bezsenności posiadają sprecyzowane kryteria dawkowania i przyjmowania [3]. Leki bez recepty również posiadają pewne ryzyko związane z samodzielnym przyjmowaniem substancji np. nasennych przez pacjentów, które często jest większe niż w przypadku stosowania np. benzodiazepin lub ich analogów wydawanych z przepisu lekarza. Preparaty lecznicze nasenne powinny być stosowane, kiedy próby opanowania przyczyn zaburzeń snu okazały się nieskuteczne, a pierwszym wyborem pacjenta powinny być preparaty ziołowe, które niosą najmniejsze ryzyko powikłań podczas stosowania. Zazywanie innych substancji syntetycznych powinno być stosowane w sposób czasowo ograniczony i świadomy, aby samoleczenie pacjenta było dla niego w jak najwyższym stopniu bezpieczne.

Wkład autorów: Opracowanie tematyki i koncepcji, P.S.; analiza materiałów, P.S., J.M.; przygotowanie pierwotnej wersji tekstu, P.S., J.M., K.P.; nadzór nad projektem, K.P.; wizualizacja, P.S.; krytyczna analiza i edycja tekstu, P.S., J.M., K.P. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję artykułu.

Finansowanie: Praca nie była finansowana ze środków zewnętrznych.

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Bibliografia

1. Wazaify, M.; Elayehet E.; Tubeileh R.; Hammad, E.A. Assessing insomnia management in community pharmacy setting in Jordan: A simulated patient approach. *PLoS One* 2019, 14(12): e0226076. DOI: 10.1371/journal.pone.0226076
2. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Flower, R.; Henderson, G. *Farmakologia*, Mirowska-Guzel, D.; Członkowski, A.; Okopień, B.; Edra Urban & Partner: Wrocław, Poland, 2012; pp. 23-25, 45, 251-252.
3. Mutschler, E.; Geisslinger G.; Kroemer H.K; Ruth, P. *Farmakologia i toksykologia*. Podręcznik, Drożdżik, M.; Kocić, I.; Pawlak, D.; MedPharm Polska: Wrocław, Poland, 2016; pp. 186-190.
4. Brzozowski, T. Konturek - *Fizjologia Człowieka*. Vol. III.; Edra Urban & Partner: Wrocław, Poland, 2019; pp. 21-25.
5. Silverthorn, D.U. *Fizjologia człowieka*. Zintegrowane podejście. Vol. I., Ponikowska, B.; PZWL Wydawnictwo Lekarskie: Warszawa, Poland, 2018; pp. 80-110.
6. Ganong, W.F. *Fizjologia*. Vol. I., Lewin-Kowalik, J.;

- PZWL Wydawnictwo Lekarskie: Warszawa, Poland, 2007; pp. 93-113.
7. Warren, C.M.; Jiang, J.; Gupta, R.S. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020, 20(2):6. DOI: 10.1007/s11882-020-0898-7
 8. Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/wartowiedziec/161009,histamina> (data dostępu 18.02.2024).
 9. Medycyna Praktyczna. <https://www.mp.pl/pacjent/leki/subst.html?id=220> (data dostępu 17.11.2023).
 10. Jędra, M. Histamina i inne aminy występujące w żywności. *Roczniki PZH* 1988, XXXIX:6.
 11. Bajda, M.; Byrtus, H.; Chłoń-Rzepa, G. Chemia leków. Vol. I., Pawłowski, M.; PZWL Wydawnictwo Lekarskie: Warszawa, Poland, 2020; pp. 317-340.
 12. Puls Medycyny. <https://pulsmedycyny.pl/w-leczeniu-alergii-najwazniejsze-jest-bezpieczenstwo-pacjentow-982747> (data dostępu 05.03.2024).
 13. Kawalec, A.; Pawlas, K. Czynniki środowiskowe wpływające na sen oraz zachowywanie higieny snu. *Probl Hig Epidemiol*. 2013, 94(1):1-5.
 14. Vitale, K.C.; Owens, R.; Hopkins, S.R.; et al. Sleep Hygiene for Optimizing Recovery in Athletes: Review and Recommendations. *Int J Sports Med* 2019, 40(8):535-543. DOI: 10.1055/a-0905-3103
 15. Charakterystyka produktu leczniczego, Optimum, tabletki uspokajające. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/27156/characteristic> (data dostępu 14.09.2024).
 16. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Melatonina LEK-AM. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/9724/characteristic> (data dostępu 14.09.2024).
 17. Charakterystyka produktu leczniczego, Dorminox 12,5 mg, tabletki powlekane. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/42445/characteristic> (data dostępu 14.09.2024).
 18. Charakterystyka produktu leczniczego, Luminastil, 50 mg, tabletki. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41556/characteristic> (data dostępu 14.09.2024).
 19. Janiec, W. Kompendium farmakologii. Vol. V.; PZWL Wydawnictwo Lekarskie: Warszawa, Poland, 2021; pp 334-342.
 20. Nemanicha, A.; Liebeltb, E.; Sabbatini, A.K. Increased rates of diphenhydramine overdose, abuse, and misuse in the United States, 2005-2016. *Clinical Toxicology* 2021, 59(11):1002-1008. DOI: 10.1080/15563650.2021.1892716
 21. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Senamina, 12,5 mg, tabletki powlekane. <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/41940/characteristic> (data dostępu 14.09.2024).
 22. Brott, N.R.; Reddivari, A.K.R. Doxylamine. *StatPearls Publishing* 2024, ID: NBK551646
 23. Zimmerman, J.T.; Schreiber, S.J.; Huddle, L.N. Case Report of Lethal Concentrations of the Over-the-Counter Sleep Aids Diphenhydramine and Melatonin. *Am J Forensic Med Pathol*. 2023, 44(3):227-230. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000833
 24. Charakterystyka produktu leczniczego, Apap noc, 500 mg + 25 mg, tabletki powlekane. http://chpl.com.pl/data_files/2012-06-21_ApapNoc_ChPL.pdf (data dostępu 14.09.2024).
 25. Mohan, S.; Backus, T.; Furlano, E.; et al. A Case of Massive Diphenhydramine and Naproxen Overdose. *J. Emerg. Med*. 2021, 61(3):259-264. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.04.020
 26. Ali, Z.; Khan, M.; Ullah, W.; Kpehor, A.A.; Cheema, M.A. QT interval prolongation and rhabdomyolysis associated with diphenhydramine toxicity: a case report. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2020, 10(2):151-153. DOI: 10.1080/20009666.2020.1749511
 27. Shah, A.; Yousuf, T.; Ziffra, J.; Zaidi, A.; Raghuvir, R. Diphenhydramine and QT prolongation - A rare cardiac side effect of a drug used in common practice. *J Cardiol Cases* 2015, 12(4):126-129. DOI: 10.1016/j.jccase.2015.06.002
 28. Poluzzi, E.; Raschi, E.; Godman, B.; Koci, A.; Moretti, U.; Kalaba, M.; Wettermark, B.; Sturkenboom, M.; De Ponti, F.. Pro-arrhythmic potential of oral antihistamines (H1): combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One* 2015, 10(3):e0119551. DOI: 10.1371/journal.pone.0119551
 29. Ramakrishna, K.N.; Shah, A.; Martinez-Balzano, C.D. Massively elevated creatine kinase levels in antihistamine-induced rhabdomyolysis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020, 33(1):44-46. DOI: 10.1080/08998280.2019.1688624
 30. Cadet, B.; Bhutta, S.; Mahmoudzadeh, S.; Merisier, M.; Shah, N. When Overdose of Doxylamine Leads to Severe Rhabdomyolysis and Renal Failure That Requires Hemodialysis: A Case Report and Literature Review. *Cureus* 2023, 15(8):e43395. DOI: 10.7759/cureus.43395
 31. Jo, Y.I.; Song, J.O.; Park, J.H.; Koh, S.Y.; Lee, S.M.; Seo, T.H.; Lee, J.H. Risk factors for rhabdomyolysis following doxylamine overdose. *Hum Exp Toxicol* 2007, 26(8):617-21. DOI: 10.1177/0960327107077507
 32. Syed, H.; Som, S.; Khan, N.; Faltas, W. Doxylamine toxicity: seizure, rhabdomyolysis and false positive urine drug screen for methadone. *BMJ Case Rep* 2009, 2009:bcr09.2008.0879. DOI: 10.1136/bcr.09.2008.0879