

Działania niepożądane doksyłaminy – opisy przypadków i przegląd piśmiennictwa

Adverse effects after doxylamine – case reports and literature review

Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Bezsenność to narastający problem zdrowotny dzisiejszych czasów. Jedną z grup leków stosowanych w objawowym leczeniu zaburzeń snu są leki przeciwhistaminowe I generacji, które charakteryzują się silnym działaniem sedatywnym oraz upośledzającym czynności psychomotoryczne. W Polsce jako lek OTC dostępna jest doksyłamina. **Material i metody.** Przypadki pacjentów stosujących doksyłaminę bez konsultacji z lekarzem, u których wystąpiły działania niepożądane leku – suchość w jamie ustnej i senność poranna. **Wyniki.** Pacjentom zalecono niestosowanie preparatów zawierających doksyłaminę oraz konsultację psychologiczną. **Wnioski.** Opisane przypadki potwierdzają ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych doksyłaminy. (*Farm Współ 2024; 17: 293-296*) doi: 10.53139/FW.20241732

Słowa kluczowe: doksyłamina, działania niepożądane, bezsenność

Summary

Introduction. Insomnia is a growing health problem today. One of the groups of drugs used in the symptomatic treatment of sleep disorders are first-generation antihistamines, which are characterized by a strong sedative effect and impair psychomotor functions. In Poland, doxylamine is available as an OTC drug. **Material and methods.** The article discusses cases of patients using doxylamine without consulting a doctor, who experienced adverse drug effects such as dry mouth and morning drowsiness. **Results.** Patients were advised to avoid using preparations containing doxylamine and to seek psychological consultation. **Conclusions.** Described cases confirm the risk of these adverse effects of doxylamine. (*Farm Współ 2024; 17: 293-296*) doi: 10.53139/FW.20241732

Keywords: doxylamine, adverse effects, insomnia

Bezsenność, jedna z najczęściej zgłaszanych dolegliwości przez pacjentów, przez długi czas była traktowana jako objaw innych chorób, zwłaszcza zaburzeń nastroju. Aktualizacja wiedzy na temat patomechanizmów i konsekwencji bezsenności doprowadziła do wyodrębnienia jej jako oddzielnej jednostki chorobowej. Trzecia edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ang. *International Classification of Sleep Disorders – ICSD-III*) opracowana przez *American Academy of Sleep Medicine* definiuje bezsenność jako sytuację, gdy pacjent ma problemy z inicjacją snu (wydłużona latencja zasypiania), jego utrzymaniem

(pojawiające się w nocy wybudzenia ze współwystępującymi trudnościami w ponownym zaśnięciu) lub z przedwczesnymi wybudzeniami. Skrócenie snu nocnego, wynikające z tych objawów prowadzi do wielu konsekwencji wpływających na jakość życia, na przykład: zaburzeń funkcjonowania w ciągu dnia (zmęczenie, złe samopoczucie), upośledzenia funkcji poznawczych, zaburzeń funkcjonowania społecznego, zaburzeń nastroju, uczucia dziennej senności, problemów behawioralnych, spadku motywacji, częstszego popełniania błędów [1-2].

Jedną z grup leków stosowanych w objawowym leczeniu zaburzeń snu są leki przeciwhistaminowe I generacji, które charakteryzują się silnym działaniem sedatywnym oraz upośledzającym czynności psychomotoryczne. Uzasadnieniem do ich stosowania jest rola układu histaminergicznego w podkorowej sieci modulującej świadomość. Sieć ta zbudowana z kilku struktur podkorowych działających na korę mózgu i na wzgórze, aktywuje te struktury i utrzymuje stan czuwania. Dlatego hamowanie układu histaminergicznego jest wykorzystywane do indukowania senności. Badania eksperymentalne wskazują, że mechanizm działania nasennego antagonistów H1 jest związany z wydłużeniem snu wolnofalowego [3-5]. Jednym z leków tej grupy jest doksyłamina, która wykazuje dodatkowo właściwości przeciwwymiotne, które są wykorzystywane w połączeniu z pirydoksyną w leczeniu nudności i wymiotów związanych z ciążą. Lek przenika przez barierę krew-mózg oraz działa na centralne receptory histaminowe H1, co wywołuje efekt uspakajający, który może wynikać również z antagonizmu z receptorami muskarynowymi i serotonergicznymi. Dzięki takim właściwościom doksyłamina skraca czas zasypania oraz wydłuża czas snu wraz z poprawą jego jakości [6,7]. Lek w dawce 12,5 mg – 25 mg zalecany jest w krótkotrwałym, objawowym leczeniu sporadycznej bezsenności u osób dorosłych, zwłaszcza w przypadku występowania trudności z zasypaniem, częstych przebudzeń nocnych lub wczesnego budzenia w godzinach porannych [7].

Pomimo, że doksyłamina w wielu krajach, także w Polsce dostępna jest jako leki OTC należy pamiętać, że jej stosowanie może jednak wywołać działania niepożądane.

Opisy przypadków

Przypadek 1

Zdrowy mężczyzna lat 38, bez konsultacji z lekarzem, z powodu problemów z zasypaniem (incydent trwający około tygodnia, uniemożliwiający „normalne” funkcjonowanie w ciągu dnia) rozpoczął przyjmowanie doksyłaminy w dawce początkowej 12,5 mg, zwiększając ją po tygodniu do 25 mg. Podwojenie dawki spowodowało wystąpienie suchości w jamie ustnej.

Pacjent z powodu tego dyskomfortu wypijał większą ilość płynów w ciągu doby oraz rozpoczął miejscowe bezskuteczne stosowanie preparatów nawilżających i zapobiegających wysychaniu jamy ustnej. Po konsultacji lek odstawiono uzyskując poprawę. Pacjent

nie przyjmuje na stałe leków. Przed zastosowaniem leku pacjent korzystał z preparatów ziołowych przeznaczonych do leczenia bezsenności.

Przypadek 2

Kobieta lat 24, bez konsultacji z lekarzem, z powodu częstych przebudzeń nocnych, (incydent trwający około miesiąca, uniemożliwiający „normalne” funkcjonowanie w ciągu dnia) rozpoczęła przyjmowanie doksyłaminy w dawce 12,5 mg. Od pierwszej dawki leku u pacjentki wystąpiła senność poranna. Po tygodniu stosowania leku, występujące działanie niepożądane wpływające na dzienną aktywność kobiety spowodowało odstawienie leku z poprawą. Pacjentka nie przyjmuje na stałe leków.

Omówienie

Analiza dostępnych danych o doksyłaminie pozwala stwierdzić, że lek ten stosowany w dawkach rekomendowanych w leczeniu bezsenności, niepokoju, nudności oraz alergii jest bezpiecznym dla człowieka. Działania niepożądane obserwowane po jego zastosowaniu są wypadkową działania przeciwhistaminowego i niewielkiego wpływu cholinolitycznego.

Spektrum powikłań jest podobne do obserwowanych podczas podawania innych leków przeciwhistaminowych. Często występują zaburzenia ze strony układu nerwowego (senność, zawroty głowy, bóle głowy), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (suchość w ustach, zaparcia, ból w nadbrzuszu), zmęczenie, niewyraźne widzenie, zatrzymanie moczu, nasilenie wydzielania oskrzelowego oraz zaburzenia psychiczne (bezsenność, nerwowość) [7,8].

Objawy niepożądane doksyłaminy są zwykle łagodne i przemijające oraz częściej występują w okresie pierwszych kilku dni leczenia [7]. Przyjmowanie leku w porze wieczornej może wywołać senność poranną, która jest łagodna i nie zakłóca normalnego funkcjonowania [9,10]. Doksyłamina może także wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn - powoduje senność, co może osłabiać czujność i zaburzać zdolność reagowania. Z tego względu w okresie stosowania leku należy unikać prowadzenia pojazdów oraz obsługi maszyn, przynajmniej w ciągu pierwszych kilku dni terapii, do czasu stwierdzenia, w jaki sposób lek wpływa na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi maszyn, w zależności od przyjętej dawki oraz czasu, jaki upłynął od jej przyjęcia [7].

Możliwości nasilania działań przeciwhistaminowych innych leków przeciwhistaminowych, szczególnie tych o dużym powinowactwie do receptorów H1 ogranicza stosowanie doksyłaminy z innymi lekami z tej grupy, szczególnie tymi o dużym powinowactwie do receptorów H1 (np. difenhydramina, cetyryzyna) oraz cholinolitycznymi (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, atropina) [9,10].

Doksyłamina jest również lekiem przeciwhistaminowym, który może być nadużywany. Chociaż istnieją opisy przypadków dotyczące potencjału uzależniającego leków przeciwhistaminowych, w literaturze nie ma zbyt wielu badań dotyczących uzależnienia od doksyłaminy. Yasar i wsp. opisali 43 letniego pacjenta, który z powodu bezsenności rozpoczął stosowanie dostępnej bez recepty doksyłaminy w dawce 25 mg/dzień, stopniowo zwiększając dawkę leku do 125 mg/dzień. Pacjent przez 5 lat nieprzerwanie korzystał z leku w takiej dawce [11]. Badania kliniczne opisują objawy ciężkiego zatrucia doksyłaminą, takie jak zaburzenia świadomości (śpiączka), drgawki i zatrzymanie krążenia i oddechu [12].

Cadet i wsp. przedstawili przypadek 52-letni mężczyzny, u którego po przyjęciu 30 tabletek doksyłaminy wystąpiło osłabienie siły mięśniowej, drętwienie i ból pośladków. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższony poziom kinazy kreatyninowej, azotu mocznikowego we krwi, kreatyniny, troponin, aminotransferaz wątrobowych i fosforanów. Pacjent został przyjęty na oddział intensywnej terapii z powodu ciężkiej rabdomiolizy, ostrej niewydolności wątroby

i ostrego uszkodzenia nerek w następstwie zatrucia doksyłaminą [13]. Derinöz-Güleryüz opisał przypadek 15-letniej dziewczynki, która zażyła 80 tabletek leku (25 mg substancji na tabletkę) w celu popełnienia samobójstwa, u której jedynie wystąpiły halucynacje wzrokowe i niewyraźna mowa [14].

Podsumowanie

Bezsenna to narastający problem zdrowotny dzisiejszych czasów. Poszukiwanie nowych metod farmakoterapii doprowadziło do wykorzystania działań niepożądanych leków przeciwalergicznych w leczeniu zaburzeń snu. Ważnym elementem tej terapii jest edukowanie pacjenta w zakresie właściwego stosowania leków bez recepty - leków przeciwhistaminowych. Ich stosowanie powinno być krótkotrwałe i uwzględniać stan kliniczny chorego, aby samoleczenie pacjenta było dla niego w jak najwyższym stopniu bezpieczne.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Naha S, Sivaraman M, Sahota P. Insomnia: A Current Review. *Mo Med.* 2024;121(1):44-51.
2. International classification of sleep disorders. *American Academy of Sleep Medicine* 2014; 383.
3. Krzystanek M, Krysta K, Pałasz A. Leki przeciwhistaminowe I generacji używane w leczeniu bezsenności – przesady i dowody. *Farmakoter Psych Neurol.* 2020;36(1):33-40. DOI: <https://doi.org/10.33450/fpn.2020.04.003>.
4. Melnikov AY, Lavrik SY, Bikbulatova LF, et al. Effectiveness of reslip (doxylamine) in short-term insomnia: multicenter comparative randomized study. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2017;117(2):56-9. doi: 10.17116/jnevro20171174256-59.
5. Wang YQ, Takata Y, Li R, et al. Doxepin and diphenhydramine increased nonrapid eye movement sleepthrough blockade of histamine H1 receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2015;129:5664.
6. Wu XK, Gao JS, Ma HL, et al. Acupuncture and Doxylamine-Pyridoxine for Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Randomized, Controlled, 2×2 Factorial Trial. *Ann Intern Med.* 2023;176(7):922-33. doi: 10.7326/M22-2974.
7. www.urpl.gov.pl (dostęp 20.12.2024).
8. Brott NR, Reddivari AKR. Doxylamine. 2023 Jun 5. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31869110.
9. <https://go.drugbank.com/> (dostęp 20.12.2024).
10. <https://medlineplus.gov/> (dostęp 20.12.2024).

11. Yaşar AU, Cinemre B. Doxylamine Addiction: A Case Report. *Turk Psikiyatri Derg.* 2022;33(3):211-3. doi: 10.5080/u26340. PMID: 36148572.
12. Gomila I, Socias A, Socias L, et al. Cardiac Arrest Following Unsuspected Self-Poisoning With Doxylamine. *Ther Drug Monit.* 2022;44(2):354-6. doi: 10.1097/FTD.0000000000000960. PMID: 35026791.
13. Cadet B, Bhutta S, Mahmoudzadeh S, et al. 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.
14. Derinöz-Güleryüz O. Doxylamine succinate overdose: Slurred speech and visual hallucination. *Turk J Pediatr.* 2018;60(4):439-42. doi: 10.24953/turkped.2018.04.015. PMID: 30859772.