

First generation antihistaminic drugs used in the treatment of insomnia – superstitions and evidence

Leki przeciwhistaminowe I generacji używane w leczeniu bezsenności – przesady i dowody

Marek Krzystanek¹, Krzysztof Krysta¹, Artur Pałasz²



Received: 3.04.2020
Accepted: 3.05.2020

AFFILIATIONS / AFILIACJE

1. Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Katedra Psychiatrii i Psychoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
2. Zakład Histologii Katedry Histologii i Embriologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

KEYWORDS

- insomnia
- antihistamines
- diphenhydramine
- doxylamine
- hydroxyzine
- promethazine

SŁOWA KLUCZOWE

- bezsenność
- doksyamina
- difenhydramina
- hydroksyzyna
- leki przeciwhistaminowe I generacji

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Marek Krzystanek
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra Psychiatrii i Psychoterapii
Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej
ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice, Poland
email: krzystanekmarek@gmail.com

ABSTRACT

Antihistamines are used for the symptomatic treatment of sleep disorders. The rationale for their use is the participation of the histaminergic system in the subcortical network modulating consciousness. This network consists of several subcortical structures that act on the cerebral cortex and thalamus, activating these structures and maintaining wakefulness. The histaminergic system, as one of the activating systems of the brain, contributes to the excitation of the thalamus and the cerebellum, while inhibition of its activity is used to induce drowsiness. There are only a few clinical studies in the medical literature that provide evidence of the hypnotic effects of I generation antihistamines. The article analyses registered indications of the first generation antihistamines and studies of their effectiveness in various indications in the field of psychiatry. These drugs were analyzed by searching in PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) and Web of Science (www.webofknowledge.com) clinical studies on people in whom these drugs were studied in primary sleep disorders. The following terms were used: antihistaminergic drugs AND insomnia, diphenhydramine AND insomnia, doxylamine AND insomnia, hydroxyzine AND insomnia, diphenhydramine AND insomnia, promethazine AND insomnia. The same phrases were also entered in the browser www.google.pl. In summary, there are very few studies on the efficacy of

1st generation antihistamines in the treatment of sleep disorders. Of the first-generation antihistamines, doxylamine and diphenhydramine have only registered indications for the treatment of accidental insomnia, but there are no studies justifying the use of hydroxyzine in the treatment of insomnia.

STRESZCZENIE

Leki przeciwhistaminowe są używane w objawowym leczeniu zaburzeń snu. Racjonalnym uzasadnieniem do ich stosowania jest udział układu histaminergicznego w podkorowej sieci modulującej świadomość. Sieć ta składa się z kilku struktur podkorowych, które działają na korę mózgu i na wzgórze, aktywując te struktury i utrzymując stan czuwania. Układ histaminergiczny, jako jeden z układów aktywujących mózgu, przyczynia się do wzbudzenia wzgórze i kresomózgowia, z kolei hamowanie jego aktywności jest używane do indukowania senności. W piśmiennictwie medycznym znajduje się zaledwie kilka badań klinicznych, dostarczających dowody na nasenne działanie leków przeciwhistaminowych

I generacji. W artykule przeanalizowano zarejestrowane wskazania w zakresie stosowania leków przeciwhistaminowych pierwszej generacji oraz badania ich skuteczności w różnych wskazaniach z obszaru psychiatrii. Leki te przeanalizowano, wyszukując w bazach PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) oraz Web of Science (www.webofknowledge.com) badania kliniczne dotyczące ludzi, w których badano te leki w pierwotnych zaburzeniach snu. Stosowano następujące hasła: antihistaminergic drugs AND insomnia, diphenhydramine AND insomnia, doxylamine AND insomnia, hydroxyzine AND insomnia, diphenhydramine AND insomnia, promethazine AND insomnia. Te same hasła wpisano też do przeglądarki www.google.pl. Podsumowując, można powiedzieć, że istnieje bardzo niewiele badań nad skutecznością leków przeciwhistaminowych I generacji w leczeniu zaburzeń snu. Spośród leków przeciwhistaminowych I generacji zarejestrowane wskazanie w leczeniu przygodnej bezsenności mają jedynie doksyamina i difenhydramina, brakuje jednak badań uzasadniających stosowanie w leczeniu bezsenności hydroksyzyny.

Introduction

Indications for the use of drugs are based on medical practice and, scientifically, on clinical trials, case series and case descriptions. Medical science, on the one hand, is an art of treatment in which each patient is an individual case requiring personalised treatment and, on the other hand, it is a science in which the effects of such treatment are assessed by scientific methods. The method of averaging the symptomatic profile of patients and treatment results used in clinical trials leads to the creation of treatment guidelines and standards that refer to the average patient who is far removed from the typical patient encountered in everyday clinical practice. Even more far-reaching conclusions are drawn from meta-analyses of clinical trials that show, for example, that antidepressants have comparable efficacy in the treatment of depression (Cipriani 2018), but this does not coincide with practical experience that not every drug is effective for every patient. Therefore, treatment guidelines must also be based on naturalistic studies, case series, case descriptions and studies based on expert experience.

Treatment guidelines are created and drugs are registered based on research-based medicine. Registration indications for the use of drugs often differ from those shown in the medical literature and may significantly limit the possibility of using drugs to treat mental illnesses outside of registration. A few years ago we took the effort to analyse the characteristics of medicinal products (package inserts) of commercial forms of various

groups of psychotropic drugs (Krzystanek *et al.* 2012; Stompel *et al.* 2012). Based on these analyses, we have shown that these indications may also differ between different commercial forms of the same medicine, which forces the doctor to use a particular commercial form. The lack of uniform registration indications between different commercial forms and a significant reduction of these indications in product inserts creates the risk of administrative penalties and compensation claims being against the doctor.

Anti-histamines are used in the symptomatic treatment of sleep disorders. The rationale for their use is the participation of the histaminergic system in the subcortical network modulating consciousness. This network consists of several subcortical structures that act on the cerebral cortex and thalamus, activating these structures and keeping the waking state. The histaminergic system, as one of the brain activating systems, contributes to the excitation of the thalamus and cerebrum, while inhibition of its activity is used to induce sleepiness (Fig. 1).

The target for antihistamines is type 1 histamine receptors on the neurons of the tuberomammillary nuclei, lying close to the mammillary bodies. These nuclei are a source of histamine fibres that project to the cortical area and the thalamus. Experimental studies indicate that the mechanism of the sleeping effect of H1 antagonists is related to slow-wave sleep extension (Wang *et al.* 2015).

The article compares the registration indications of first-generation antihistamines with scientific evidence on their efficacy in treating sleep disorders.

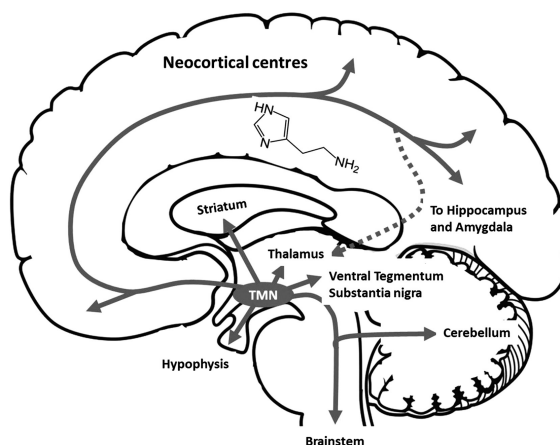


Figure 1. Histamine activating system in the brain. Histamine neurons are mainly located in the tuberomammillary nucleus of the hypothalamus (TMN), from where they send numerous axonal projections both to the adjacent diencephalon and mesencephalon structures and to distant areas of the neocortex, the amygdaloid body, the cerebellum and the brain stem centres. The release of histamine promotes the activity of brain neuronal systems, stabilises the waking state and regulates the activity of sensory and vasomotor centres.

Methodology

Table 1 presents selected first-generation antihistamines, clinically associated with sleeping effect, together with their registration indications.

Table 1. First-generation antihistamines – indications from the summary of product characteristics (source: <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>)

Name/Form	Indications
diphenhydramine 50 mg diphenhydramine hydrochloride	Mitigation of transient sleep disorders in adults and young people aged 16 and over.
doxylamine 12.5 mg doxylamine hydrogen succinate	Short-term, symptomatic treatment of sporadic insomnia in adults, especially when there are difficulties falling asleep, frequent night awakenings or early morning wakes.
hydroxyzine 10 or 25 mg Hydroxyzine hydrochloride	Symptomatic treatment of adult anxiety. Symptomatic treatment of itching. Pre-medication before surgery.
paracetamol/ diphenhydramine 500,0 mg paracetamol and 25,0 mg diphenhydramine hydrochloride	In the short-term treatment of pain symptoms occurring before bedtime, e.g. those related to cold and flu, rheumatic and muscle pain, backache, toothache, headache and menstrual pains that make falling asleep difficult.
promethazine 25 mg of promethazine hydrochloride	Symptomatic treatment of allergic conditions of the upper respiratory tract and skin, including allergic rhinitis, urticaria and anaphylactic reactions to drugs and foreign proteins. An auxiliary drug for pre-surgery sedation of patients in surgery and obstetrics. Antiemetic agent, e.g. in kinetosis.

These drugs were then analysed by searching the PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) and Web of Science (www.webofknowledge.com) databases for clinical studies on people in whom the effect of these drugs for primary sleep disorders were tested. The following phrases were used: antihistaminergic drugs AND insomnia, diphenhydramine AND insomnia, doxylamine AND insomnia, hydroxyzine AND insomnia, diphenhydramine AND insomnia, promethazine AND insomnia. The same phrases were also entered in www.google.pl.

The selection criteria excluded the use of multicomponent preparations or in combinations containing more than one substance with a sleeping effect, treatment of insomnia as a complication of a somatic or psychiatric disease or the consequences of the use of psychoactive substances or the adverse effects of a pharmaceutical drug.

Overview

There are only a few clinical studies in the medical literature that provide evidence of the sleeping effects of 1st generation antihistamines.

Morin *et al.* (2005) compared the effect of diphenhydramine with the effect of valerian with hop cones preparation in treating insomnia. To this end, they conducted a multi-centre, randomised placebo-controlled trial with a total of 184 patients. Patients received either: (1) herbal extract, followed by a month of placebo; or (2) diphenhydramine for 2 weeks, followed by 2 weeks of placebo. Patients were evaluated by means of clinical scales assessing sleep and quality of life, and all patients had polysomnography. The trial showed that the herbal extract shortened sleep latency after 28 days of treatment,

while diphenhydramine improved sleep efficiency after 14 days. The trial showed no changes in the sleep architecture between the groups. The tested drugs were well tolerated – in none of the groups receiving active substances any symptoms of rebound insomnia were observed.

Diphenhydramine has also been studied as a drug used to treat insomnia in pregnant women. Fifty-four women in their third trimester with insomnia were randomly assigned to treatment with trazodone, diphenhydramine or placebo. Sleep quality was measured by actigraphy at the beginning of the trial and after 2 and 6 weeks of treatment. Moreover, in the period of 2 and 6 weeks after childbirth the intensity of depressive symptoms was assessed. Trazodone and diphenhydramine improved sleep profile compared to placebo after 6 weeks of treatment. In addition, there was a reduction in depressive symptoms after 2 and 6 weeks after childbirth in groups of patients treated with trazodone and diphenhydramine compared to the group treated with placebo. No differences in the intensity of depressive symptoms were observed between groups treated with trazodone and diphenhydramine.

The results of the study indicated, on the one hand, the efficacy of the drugs used and, on the other hand, that effective treatment of insomnia during pregnancy can prevent postpartum depression (Khazaie *et al.* 2013). In another randomised clinical trial lasting 14 days, treatment with temazepam, diphenhydramine and placebo was compared in patients aged 70–89 who suffered from insomnia. Subjective sleep assessments recorded in individual logbooks were used to evaluate the results. Additional parameters analysed were psychomotor impairment the next day and memory impairment in the morning of the next day. The results showed an improvement in the quality of sleep in the group using temazepam (longer total sleep time, fewer awakenings, and reduced sleep latency). After the application of diphenhydramine only a smaller number of awakenings were observed. However, one fall in the group of patients treated with temazepam has been reported in the analysis of adverse reactions, which led to the conclusion that the choice of sleep-inducing drug in elderly people must take into account both the benefits of treatment and the risks associated with its use (Glass *et al.* 2008).

Hydroxyzine has been clinically tested as a cure for bruxism occurring during sleep (Ghanizadeh and Zare 2013). This drug is often used as a sleeping drug, which does not coincide with its registration indications (Table 1). Alford *et al.* (1992) conducted a study to evaluate the sleeping effects of hydroxyzine at doses of 25 and 50 mg, which covered only six men and six women. Electrophysiological (C-EEG) measurements were performed to assess both the quality of nocturnal sleep and the sleeping tendency the following day. Both applied doses of the drug caused both shortening of sleep latency and reduction of the number of awakenings. Sleep time was also observed to increase. The drug's sleeping effect turned

out to be stronger in a subgroup of women (Alford *et al.* 1992). It is worth mentioning here the possibility of toxic effects of hydroxyzine in children, as well as the possibility of its cardiotoxicity, which is a limitation in the use of this drug especially in higher doses in the elderly (e.g. Magera *et al.* 1981; Vigne *et al.* 2015).

35 years ago promethazine was studied in a group of 40 elderly people who were randomly administered 25 mg of promethazine, 5 mg of diazepam or 25 mg of propiomazine for three weeks (Viukari and Miettinen 1984). Half of the study group consisted of persons treated psychiatrically. The study showed that promethazine has a sleeping effect in older people without mental disorders. However, in the group of patients with mental disorders, promethazine compared to diazepam and propiomazine did not prove effective in treating sleep disorders. In clinical practice, promethazine is still used as an ad hoc sleeping drug, but this is an off-label indication (Table 1).

Searching for phrases relating to clinical trials for doxylamine in a Google search engine found a study by Schadeck *et al.* (1996), published in French and not indexed in PubMed. It was a large, multi-centre study, conducted in a group of 338 people with sleep disorders. It was a double-blind, randomised, placebo-controlled study. It compares the efficacy and tolerance of insomnia treatment with doxylamine ($n = 111$), zolpidem ($n = 118$) and placebo ($n = 109$) in short-term (15 days) insomnia treatment. After 15 days of insomnia treatment, doctors and patients evaluated the global sleep efficiency on a scale of 1 to 4 (doctors) and 1 to 5 (patients). The study showed that in the assessment of doctors and patients after 15 days of treatment there is no difference in the global effectiveness of insomnia treatment between doxylamine and zolpidem. Tolerance of sleep treatment has been reported by patients as excellent by 85.6% of people treated with doxylamine, 86.3% of those treated with zolpidem and 87.7% of patients treated with placebo ($p > 0.05$).

It is worth mentioning that in the treatment of sleep disorders, antihistamines not belonging to the first-generation antihistamines are also used. Their use in sleep disorders is not reflected in the product inserts of these drugs – they are used to treat insomnia beyond their registered indications (off-label). These drugs are rarely studied for their use in insomnia, but there is much more research into them than clinical trials of first-generation antihistamines.

These studies show that there is a scarce number of clinical trials confirming the sleeping efficacy of 1st generation antihistamines. Two of them – doxylamine and diphenhydramine – are both registered for the treatment of sleep disorders, and clinical trials have been conducted with their use, documenting their effectiveness and good tolerance. In the case of doxylamine, scientific evidence of efficacy in treating sleep disorders is based on a large and methodically correct clinical trial. However, there is no evidence that hydroxyzine is effective in treating sleep disorders, so there is no reason to use it in this indication.

Conclusions

1. There are very few studies on the efficacy of first-generation antihistamines to treat sleep disorders.
2. Among the antihistamines of the first-generation discussed in the article, only doxylamine and

diphenhydramine have a registered indication for the treatment of transient insomnia.

3. The use of hydroxyzine to treat sleep disorders is inconsistent with the registration indications and is not sufficiently justified in trials. ■

Wprowadzenie

Wskazania do stosowania leków opierają się na praktyce medycznej, a w ujęciu naukowym na badaniach klinicznych, seriach przypadków i opisach kazuistycznych. Medycyna z jednej strony jest sztuką leczenia, w której każdy pacjent stanowi indywidualny przypadek wymagający personalizacji leczenia, z drugiej strony jest nauką, w obrębie której efekty takiego leczenia ocenia się metodami naukowymi. Metoda uśredniania profilu objawowego pacjentów oraz efektów leczenia stosowana w badaniach klinicznych prowadzi do tworzenia wytycznych i standardów leczenia, które odnoszą się do uśrednionego pacjenta, który daleko odbiega od typowego pacjenta spotykanego w codziennej praktyce klinicznej. Jeszcze dalej idące wnioski wysnuwane są z metaanaliz badań klinicznych, które wskazują na przykład, że leki przeciwdepresyjne mają porównywalną skuteczność w leczeniu depresji (Cipriani 2018), co jednak nie pokrywa się z doświadczeniem praktycznym, zgodnie z którym nie każdy lek jest skuteczny u każdego pacjenta. Dlatego wytyczne w zakresie leczenia muszą opierać się również na badaniach naturalistycznych, seriach przypadków, opisach kazuistycznych i opracowaniach bazujących na doświadczeniu ekspertów.

Na podstawie medycyny opartej na badaniach naukowych tworzy się wytyczne w zakresie leczenia oraz rejestruje się leki. Wskazania rejestracyjne do stosowania leków często odbiegają od wskazań wykazanych w piśmiennictwie medycznym i mogą istotnie ograniczać możliwości stosowania leków w leczeniu schorzeń psychicznych poza rejestracją. Kilka lat temu podjęliśmy trud przeanalizowania charakterystyk produktów leczniczych (CHPL) postaci handlowych różnych grup leków psychotropowych (Krzystanek i wsp. 2012; Stompel i wsp. 2012). Na podstawie tych analiz wykazaliśmy, że wskazania te mogą się również różnić pomiędzy różnymi postaciami handlowymi tego samego leku, co wymusza na lekarzu stosowanie konkretnej postaci handlowej. Brak jednolitych wskazań rejestracyjnych pomiędzy różnymi postaciami handlowymi oraz znaczne ograniczenie tych wskazań w CHPL stwarza ryzyko nałożenia kar administracyjnych i procesów odszkodowawczych w stosunku do lekarza.

Leki przeciwhistaminowe są stosowane w objawowym leczeniu zaburzeń snu. Racjonalnym uzasadnieniem do

ich stosowania jest udział układu histaminergicznego w podkorowej sieci modulującej świadomość. Sieć ta składa się z kilku struktur podkorowych, które działają na korę mózgu i na wzgórze, aktywując te struktury i utrzymując stan czuwania. Układ histaminergiczny, jako jeden z układów aktywujących mózgu, przyczynia się do wzbudzenia wzgórza i kresomózgowia, z kolei hamowanie jego aktywności jest wykorzystywane do indukowania senności (rycina 1).

Punktem uchwytu dla leków przeciwhistaminowych są receptory histaminowe typu 1 na neuronach jąder guzowo-suteczkowatych, leżących w pobliżu ciał suteczkowatych. Jądra te są źródłem włókien histaminowych, które wysyłają projekcje do okolic korowych i do wzgórza. Badania eksperymentalne wskazują, że mechanizm działania nasennego antagonistów H1 jest związany z wydłużeniem snu wolnofalowego (Wang i wsp. 2015).

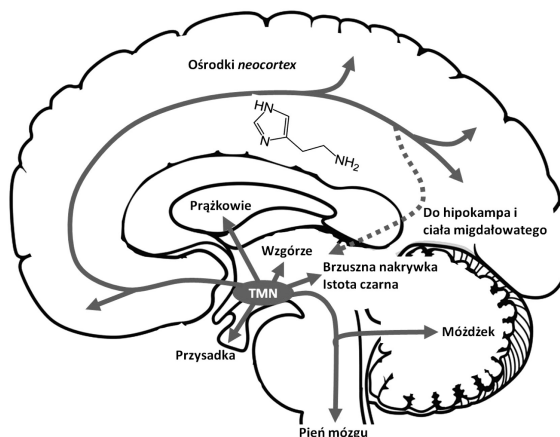
W artykule porównano wskazania rejestracyjne leków przeciwhistaminowych I generacji z dowodami naukowymi mówiącymi o skuteczności tych leków w leczeniu zaburzeń snu.

Metodologia

W tabeli 1 przedstawiono wybrane leki przeciwhistaminowe I generacji, kojarzone klinicznie z działaniem nasennym, wraz z ich wskazaniami rejestracyjnymi.

Leki te przeanalizowano następnie, wyszukując w bazach PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) oraz Web of Science (www.webofknowledge.com) badania kliniczne dotyczące ludzi, u których badano te leki w pierwotnych zaburzeniach snu. Stosowano następujące hasła: antihistaminergic drugs AND insomnia, diphenhydramine AND insomnia, doxylamine AND insomnia, hydroxyzine AND insomnia, diphenhydramine AND insomnia, promethazine AND insomnia. Te same hasła wpisano też do przeglądarki www.google.pl.

Kryteria wyboru wykluczały stosowanie preparatów wieloskładnikowych lub w połączeniach zawierających więcej niż jedną substancję o działaniu nasennym, leczenie bezsenności jako powikłania choroby somatycznej, psychiatrycznej lub konsekwencji używania substancji psychoaktywnych lub działania niepożądanego leku farmaceutycznego.



Rycina 1. Aktywny układ histaminowy w mózgu. Neurony histaminowe zlokalizowane są głównie w jądrze guzowo-suteczkwatym podwzgórza (TMN), skąd wysyłają liczne projekcje aksonalne zarówno do sąsiednich struktur międzymózgowia i śródmózgowia, jak i odległych obszarów kory nowej, ciała migdałowatego, mózdzku oraz ośrodków pnia mózgu. Uwalnianie histaminy promuje aktywność systemów neuronalnych mózgu, stabilizuje stan czuwania oraz reguluje czynności ośrodków czuciowych i naczynioruchowych.

Tabela 1. Leki przeciwhistaminowe I generacji – wskazania z charakterystyki produktów leczniczych (z: <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl>)

Nazwa/postać	Wskazania
difenhydramina 50 mg chlorowodorku difenhydraminy	Łagodzenie przejściowych zaburzeń snu, występujących u osób dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej.
doksylamina 12,5 mg doksylaminy wodorobursztynianu	Krótkotrwałe, objawowe leczenie sporadycznej bezsenności u osób dorosłych, zwłaszcza w przypadku występowania trudności z zasypianiem, częstych przebudzeń nocnych lub wczesnego budzenia w godzinach porannych.
hydroksyzyna 10 mg lub 25 mg hydroksyzyny chlorowodorku (<i>Hydroxyzini hydrochloridum</i>)	Objawowe leczenie lęku u dorosłych. Objawowe leczenie świądu. Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi.
paracetamol/difenhydramina 500,0 mg paracetamolu i 25,0 mg difenhydraminy chlorowodorku	W krótkotrwałym leczeniu objawów bólowych występujących przed snem, np. związanych z przeziębieniem i grypą, bólem reumatycznym i bólem mięśni, bólem pleców, bólem zębów, bólem głowy i bólami miesiączkowymi, utrudniających zasypianie.
prometazyna 25 mg chlorowodorku prometazyny (<i>Promethazini hydrochloridum</i>)	Objawowe leczenie stanów alergicznych górnych dróg oddechowych i skóry, włącznie z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, pokrzywką oraz reakcjami anafilaktycznymi na leki i obce białka. Lek wspomagający w przedoperacyjnym uspokojeniu chorych w chirurgii i położnictwie. Środek przeciwwymiotny, np. w kinetozie.

Omówienie

W piśmiennictwie medycznym znajduje się zaledwie kilka badań klinicznych, dostarczających dowody na nasenne działanie leków przeciwhistaminowych I generacji.

Morin i wsp. (2005) porównali działanie difenhydraminy z działaniem preparatu waleriany z szyszkami chmielu w leczeniu objawów bezsenności. W tym celu przeprowadzili oni wielośrodkowe, randomizowane badanie z placebo, które objęło w sumie 184 pacjentów. Pacjenci przez 28 dni otrzymywali albo: (1) ekstrakt ziołowy, a następnie przez miesiąc placebo; albo (2) difenhydraminę przez 2 tygodnie, a potem przez 2 tygodnie placebo. Pacjenci zostali ocenieni za pomocą skal klinicznych oceniających sen i jakość życia, a także wykonano u wszystkich badanie polisomnograficzne. Badanie wykazało, że ekstrakt ziołowy skracał latencję snu po 28 dniach leczenia, z kolei difenhydramina po 14 dniach poprawiała efektywność snu. W badaniu nie wykazano zmian w architekturze snu pomiędzy grupami. Testowane leki były dobrze tolerowane – w żadnej z grup otrzymujących aktywne substancje nie obserwowano objawów bezsenności z odbicia. Difenhydramina była też badana jako lek stosowany w leczeniu bezsenności u kobiet ciężarnych. Pięćdziesiąt cztery kobiety w trzecim trymestrze ciąży z bezsennością zostały losowo przydzielone do leczenia trazodonem, difenhydraminą lub placebo. Jakość snu mierzono aktygrafią na początku badania oraz po 2 i 6 tygodniach leczenia. Ponadto w okresie 2 i 6 tygodni po porodzie oceniano nasilenie objawów depresyjnych. Trazodon i difenhydramina spowodowały poprawę profilu snu w porównaniu z placebo po 6 tygodniach leczenia. Ponadto nastąpiła

redukcja objawów depresyjnych po 2 i 6 tygodniach po porodzie w grupach pacjentek leczonych trazodonem i difenhydraminą w porównaniu z grupą, u której zastosowano placebo. Nie zaobserwowano różnic w nasileniu objawów depresyjnych między grupami leczonymi trazodonem i difenhydraminą. Wyniki badania wskazały z jednej strony na skuteczność zastosowanych leków, a z drugiej na to, że skuteczne leczenie bezsenności w ciąży może zapobiegać depresji poporodowej (Khazaie i wsp. 2013). W innym randomizowanym badaniu klinicznym trwającym 14 dni porównywano leczenie temazepamem, difenhydraminą oraz placebo u osób w wieku 70–89 lat skarżących się na bezsenność. Do oceny wyników służyły subiektywne oceny snu zapisywane w indywidualnych dzienniczkach. Dodatkowymi analizowanymi parametrami były: upośledzenie psychoruchowe następnego dnia oraz upośledzenie pamięci rano w dniu następnym. Wyniki wykazały poprawę jakości snu w grupie stosującej temazepam (dłuższy całkowity czas snu, mniejsza ilość przebudzeń, skrócenie latencji snu). Po zastosowaniu difenhydraminy zaobserwowano tylko mniejszą liczbę przebudzeń. Jednak przy analizie działań niepożądanych zarejestrowano jeden upadek w grupie pacjentów leczonych temazepamem, co doprowadziło do konkluzji, że wybór środka nasennego u osób starszych musi uwzględniać zarówno korzyści płynące z leczenia, jak i ryzyko związane z jego stosowaniem (Glass i wsp. 2008).

Hydroksyzyna była badana klinicznie jako lek na bruksizm, występujący w czasie snu (Ghanizadeh i Zare 2013). Lek ten jest często stosowany jako lek nasenny, co nie pokrywa się z jego wskazaniami rejestracyjnymi (tabela 1). Alford i wsp. (1992) przeprowadzili badanie oceniające działanie nasenne hydroksyzyny w dawkach 25 mg i 50 mg, które objęło tylko sześciu mężczyzn i sześć kobiet. Przeprowadzono pomiary elektrofizjologiczne (C-EEG) w celu oceny zarówno jakości snu nocnego, jak i występowania senności następnego dnia. Obie zastosowane dawki leku spowodowały zarówno skrócenie latencji snu, jak i zmniejszenie ilości przebudzeń. Zaobserwowano również wydłużenie czasu snu. Działanie nasenne leku okazało się silniejsze w podgrupie kobiet (Alford i wsp. 1992). Warto w tym miejscu wspomnieć o możliwości toksycznych działań hydroksyzyny u dzieci, jak również możliwości jej kardiotoxyczności, co stanowi ograniczenie w zakresie stosowania tego leku zwłaszcza w wyższych dawkach u osób starszych (np. Magera i wsp. 1981; Vigne i wsp. 2015).

35 lat temu prometazyna była badana w grupie 40 osób w starszym wieku, którym przez trzy tygodnie w sposób losowy podawano 25 mg prometazyny, 5 mg diazepamem lub 25 mg propiomazyny (Viukari i Miettinen 1984). Połowa grupy badanej składała się z osób leczonych psychiatrycznie. Badanie wykazało, że prometazyna ma działanie nasenne u starszych osób bez zaburzeń psychicznych. Jednak w grupie pacjentów

z zaburzeniami psychicznymi prometazyna w porównaniu z diazepamem i propiomazyną nie wykazała skuteczności w leczeniu zaburzeń snu. W praktyce klinicznej prometazyna nadal bywa używana jako doraźny lek nasenny – jest to jednak wskazanie *off-label* (tabela 1).

Przeszukiwanie haseł dotyczących badań klinicznych dla doksyłaminy w przeglądarce Google pozwoliło odnaleźć badanie przeprowadzone przez Schadecka i wsp. (1996), opublikowane w języku francuskim i nieindeksowane w PubMed. Było to duże, wieloosrodkowe badanie, przeprowadzone w grupie 338 osób z zaburzeniami snu. Badanie było podwójnie zaślepienie, randomizowane i z placebo. Porównano w nim skuteczność i tolerancję leczenia bezsenności doksyłaminą ($n = 111$), zolpidemem ($n = 118$) i placebo ($n = 109$) w krótkoterminowym (15 dni) leczeniu bezsenności. Po 15 dniach terapii bezsenności lekarze i pacjenci oceniali globalną skuteczność snu w skali od 1 do 4 (lekarze) i od 1 do 5 (pacjenci). Badanie wykazało, że w ocenie lekarzy i pacjentów po 15 dniach leczenia nie ma różnicy w globalnej skuteczności leczenia bezsenności pomiędzy doksyłaminą i zolpidemem. Tolerancja leczenia bezsenności została przez pacjentów określona jako znakomita przez 85,6% osób leczonych doksyłaminą, 86,3% leczonych zolpidemem i 87,7% leczonych placebo ($p > 0,05$).

Warto wspomnieć, że w leczeniu zaburzeń snu stosowane są również leki o działaniu przeciwhistaminowym, nienależące do leków przeciwhistaminowych I generacji. Ich stosowanie w leczeniu zaburzeń snu nie ma żadnego odzwierciedlenia w CHPL tych leków – są one stosowane w leczeniu bezsenności poza ich zarejestrowanymi wskazaniami (ang. *off-label*). Leki te rzadko są przedmiotem badań w zakresie ich stosowania w bezsenności, badań tych jest jednak znacznie więcej niż badań klinicznych leków przeciwhistaminowych I generacji.

Omówione badania pokazują, że istnieje skąpa liczba badań klinicznych potwierdzających skuteczność nasenną leków przeciwhistaminowych I generacji. Dwa z nich – doksyłamina i difenhydramina są zarówno zarejestrowane w leczeniu zaburzeń snu, jak również przeprowadzono badania kliniczne z ich wykorzystaniem, dokumentujące ich skuteczność oraz dobrą tolerancję. W przypadku doksyłaminy dowody naukowe na skuteczność w leczeniu zaburzeń snu opierają się na dużym i poprawnym metodologicznie badaniu klinicznym. Nie ma natomiast żadnych dowodów na skuteczność hydroksyzyny w leczeniu zaburzeń snu, więc nie ma powodów, żeby stosować ją w tym wskazaniu.

Wnioski

1. Istnieje bardzo niewiele badań nad skutecznością leków przeciwhistaminowych I generacji w leczeniu zaburzeń snu.

2. Spośród omówionych w artykule leków przeciwhistaminowych I generacji zarejestrowane wskazanie w leczeniu przygodnej bezsenności mają jedynie doksyłamina i difenhydramina.

3. Stosowanie hydroksyzyny w leczeniu zaburzeń snu jest niezgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi i nie znajduje wystarczającego uzasadnienia w badaniach. ■

Conflict of interest and financial support non declared. / Nie zgłoszono 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.

Authors' contributions / Wkład autorów: MK – conceptual work, literature search, writing of the manuscript / koncepcja pracy, przegląd piśmiennictwa, pisanie manuskryptu; KK – literature search, writing of the manuscript / przegląd piśmiennictwa, pisanie manuskryptu; AP – writing of the manuscript, figure preparation / pisanie manuskryptu, wykonanie rycin

References / Piśmiennictwo

- Alford C, Rombaut N, Jones J, Foley S, Idzikowski C, Hindmarch I. Acute effects of hydroxyzine on nocturnal sleep and sleep tendency the following day: A C-EEG study. *Hum Psychopharmacol* 1992; 7(1): 25-35.
- Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391(10128): 1357-1366.
- Ghanizadeh A, Zare S. A preliminary randomised double-blind placebo-controlled clinical trial of hydroxyzine for treating sleep bruxism in children. *J Oral Rehabil* 2013; 40(6): 413-417.
- Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Busto UE. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(2): 182-188.
- Khazaie H, Ghadami MR, Knight DC, Emamian F, Tahmasian M. Insomnia treatment in the third trimester of pregnancy reduces postpartum depression symptoms: a randomized clinical trial. *Psychiatry Res* 2013; 210(3):901-905.
- Krzystanek M, Krzywda P, Marszałek M, Krupka-Matuszczyk I, Szafranski T. Zarejestrowane wskazania do stosowania leków przeciwpsychotycznych w Polsce. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2012; 28,1: 41-49.
- Magera BE, Betlach CJ, Sweatt AP, Derrick CW Jr. Hydroxyzine intoxication in a 13-month-old child. *Pediatrics* 1981; 67(2): 280-283.
- Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 2005; 28(11): 1465-1471.
- Schadeck B, Chelly M, Amsellem D, Cohen A, Peraudeau P, Scheck F. Comparative efficacy of doxylamine (15 mg) and zolpidem (10 mg) for the treatment of common insomnia – a placebo-controlled study. *Sem. Hôp. Paris* 1996; 72: 428-439.
- Stompel D, Krzystanek E, Krzywda P, Krzystanek M. Zarejestrowane wskazania leków prokognitywnych w Polsce. *Neuropsychiatr Przegl Klin* 2012; 4,2: 92-97.
- Vigne J, Alexandre J, Fobe F, Milliez P, Loilier M, Fedrizzi S, Coquerel A. QT prolongation induced by hydroxyzine: a pharmacovigilance case report. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2015; 71(3): 379-381.
- Viukari M, Miettinen P. Diazepam, promethazine and propiomazine as hypnotics in elderly inpatients. *Neuropsychobiology* 1984;12(2-3): 134-137.
- Wang YQ, Takata Y, Li R, Zhang Z, Zhang MQ, Urade Y et al. Doxepin and diphenhydramine increased non-rapid eye movement sleep through blockade of histamine H1 receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2015; 129: 56-64.