

Dekstrometorfan

– lek przeciwkaszlowy o działaniu ośrodkowym

Anna Czarnecka

Apteka Natolińska w Warszawie



Słowa kluczowe: dekstrometorfan, ośrodkowy układ nerwowy, metabolizm, niebezpieczne interakcje, leki przeciwkaszlowe.

Streszczenie

Artykuł zawiera charakterystykę dekstrometorfanu. Opisuje działanie przeciwkaszlowe leku i jego praktyczne zastosowanie. Wyjaśnia budowę chemiczną związku. Na podstawie danych z literatury przedstawiono farmakodynamikę i farmakokinetykę dekstrometorfanu.

Key words: dextromethorphan, central nervous system, metabolism, dangerous interactions, antitussives.

Abstract

The article presents characteristic of dextromethorphan. It describes the antitussive drug action and its practical application. It explains the chemical structure of compound. Based on informations from the literature presented pharmacodynamics and pharmacokinetics of dextromethorphan.

Wprowadzenie

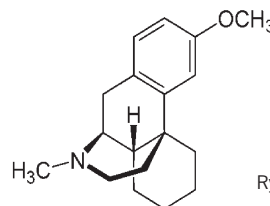
Dekstrometorfan jest lekiem przeciwkaszlowym o działaniu ośrodkowym – pod względem budowy chemicznej zaliczany do grupy morfinanu (działanie przeciwkaszlowe posiadają także alkaloidy fenantrenowe opium, pochodne morfiny: kodeina, dihydrokodeina, hydrokodon). Niewielkie zmiany w budowie tych związków powodują istotne różnice w działaniu farmakologicznym. W porównaniu z wymienionymi powyżej silnymi i średnio silnymi opioidami przeciwbólowymi dekstrometorfan działa praktycznie wybiórczo przeciwkaszlowo (w dawkach leczniczych nie wykazuje działania przeciwbólowego i ośrodkowego), co powoduje, że odznacza się większym bezpieczeństwem stosowania jako lek przeciwkaszlowy.

Opioidy o działaniu przeciwbólowym należą do leków najsilniej hamujących odruch kaszlu, jednak rzadko (poza kodeiną) znajdują zastosowanie jako leki przeciwkaszlowe, ze względu na działania niepożądane i znaczny potencjał wywoływania uzależnienia, które jest największe w przypadku morfiny, mniejsze w przypadku kodeiny [2]. Nieopiodowe leki przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym, jak

pentoksyweryna, okseladyna, są lekami znacznie mniej skutecznymi w znoszeniu kaszlu (obecnie nie są dopuszczone do obrotu w Polsce).

Budowa chemiczna

Dekstrometorfan to prawoskrętny enancjomer 3-metoksy-17-metylomorfinanu. Pochodne morfinanu, które znalazły zastosowanie w leczeniu, mają podstawnik metylowy przy atomie azotu. Pozbawione są grupy alkoholowej w położeniu 6, natomiast zawierają grupę fenolową w położeniu 3. Jeżeli grupa ta jest wolna, to związki takie działają przeciwbólowo. Estryfikacja tej grupy znacznie osłabia działanie przeciwbólowe, natomiast wzmacnia – przeciwkaszlowe [4,5]. Pozyskiwany jest na drodze pełnej syntezy chemicznej jako bromowodorek [4]; ma postać białego proszku, dobrze rozpuszczalnego w wodzie.



Ryc. 1. Wzór strukturalny dekstrometorfanu

Działanie

Dekstrometorfan zaliczany jest do leków przeciwkaszlowych o działaniu ośrodkowym; działa przez depresyjny wpływ na ośrodek kaszlu w rdzeniu przedłużonym. Pomimo podobieństwa budowy chemicznej do morfiny nie wykazuje działania przeciwbólowego, a jedynie słabo wyrażone działanie sedatywne. Wykazuje również działanie przeciwdrgawkowe [1]. Siła działania przeciwkaszlowego zbliżona jest do działania kodeiny, dekstrometorfan jednak działa szybciej i dłużej. Dekstrometorfan pokonuje barierę krew-mózg. Działanie ośrodkowe dekstrometorfanu związane jest z wpływem na receptory opioidowe. Lek ten jest również antagonistą receptora NMDA, prawdopodobnie blokuje wychwyt zwrotny serotoniny i dopaminy (wysokie dawki, przekraczające lecznicze).

Po podaniu doustnym dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego. Początek działania występuje po 10-30 minutach od podania i utrzymuje się przez 6-8 godzin (u dzieci – do 9 godzin) [2].

Lek metabolizowany jest w wątrobie przez dwa enzymy cytochromu P-450: głównie CYP2D6 poprzez O-demetylację do dekstrofanu i w mniejszym stopniu CYP3A4 poprzez N-demetylację do 3-metoksymorfinanu, a następnie obie substancje są metabolizowane do 3-hydroksymorfinanu.

Gen kodujący izoenzym CYP2D6 zlokalizowany jest na chromosomie 22. Wyróżniamy trzy populacje osób o różnej aktywności tego izoenzymu. Są to osoby:

- wolno metabolizujące, głównie rasy kaukaskiej
- szybko metabolizujące
- bardzo szybko metabolizujące – stanowią 1% populacji Europy [3].

Część populacji w ogóle nie posiada enzymu CYP2D6 lub wykazuje jego słabsze działanie, co skutkuje mniejszym metabolizmem dekstrometorfanu do dekstrofanu.

Izoenzym CYP3A4 nie wykazuje istotnego dla wystąpienia interakcji farmakokinetycznych polimorfizmu. U dzieci i młodzieży izoenzym CYP3A4 ma większą aktywność niż u osób dorosłych. Jest on bardziej aktywny u kobiet niż u mężczyzn. Gen lub geny kodujące jego aktywność zlokalizowane są na chromosomie 7 [3].

Metabolity dekstrometorfanu w połączeniu z kwasem glukowym lub siarkowym są wydane z moczem (80-90%). Przy uszkodzeniu wątroby działanie dekstrometorfanu ulega wydłużeniu i nasileniu [1].

Wskazania

Objawowe leczenie kaszlu suchego (nieproduktywnego) różnego pochodzenia, np. towarzyszącego zapaleniu gardła, krtani, oskrzeli (p. Przeciwwskazania); w kaszlu optucnowym. Kaszel wywołany wdychaniem substancji drażniących (toksyczne pyły, gazy).

W zależności od obecności wydzieliny wyróżniamy

- kaszel suchy, zwany nieproduktywnym
- kaszel wilgotny, czyli produktywny.

Często występujące infekcje układu oddechowego (szczególnie o wirusowe) mogą wyzwać wielotygodniową (czasami nawet kilkumiesięczną) nadreaktywność oskrzeli, która może przejawiać się szczególnie dokuczliwym kaszlem.

O ile ostry kaszel może być traktowany jako niezbędny odruch „czyszczący”, oczywiście w granicach tolerowanych przez chorego, to jednak przewlekły kaszel (czyli trwający dłużej niż 8 tygodni) powoduje niekorzystne zmiany w układzie oddechowym i może łączyć się z dysfunkcją aparatu głosowego związanego z uporczywą chrypką, zaburzeniami snu, zmęczeniem mięśni oddechowych powodującym istotne dolegliwości bólowe mięśni prostych brzucha i międzyżebrowych oraz pogorszeniem jakości życia [7].

Przeciwwskazania

Dekstrometorfanu, podobnie jak innych leków przeciwkaszlowych, nie należy stosować w astmie oskrzelowej i innych postaciach przewlekłych zapaleń oskrzeli (zwłaszcza w zaostrzeniach), w niewydolności oddechowej (zwłaszcza niewyrównanej), w kaszlu z odkrztuszaniem (wilgotnym). Przeciwwskazaniem jest także ciężka niewydolność wątroby. Leku nie należy stosować u dzieci poniżej 2 r.ż.

Dekstrometorfanu nie należy stosować łącznie z inhibitorami MAO ani 14 dni po ich odstawieniu (p. Interakcje).

Interakcje

Ze względu na swój metabolizm, dekstrometorfan może nasilać działanie leków będących substratami dla CYP26D (m.in.: TLPD – imipramina, amitryptylina; SSRI – fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina, sertralina; leki przeciwpsychotyczne – flufenazyna, haloperidol, tioridazyna; inne – cymetydyna, lansoprazol, ritonawir, chinidyna, terbinafina, kwas walproinowy).

Stosowany jednocześnie z inhibitorami MAO może spowodować wystąpienie objawów ze strony OUN (drżenie mięśniowe, zawroty głowy, pobudzenie, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi, zwiększa się ryzyko wystąpienia hipertermii i psychozy).

Dekstrometorfan nasila hamujący wpływ alkoholu na ośrodkowy układ nerwowy.

Okres ciąży i laktacji

Dekstrometorfan należy do kategorii C; brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania podczas laktacji (nie wiadomo, czy przechodzi do mleka matki) – lek powinien być stosowany w ciąży w przypadkach zdecydowanej konieczności, gdy korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu (nie należy podawać dekstrometorfanu w okresie okołoporodowym; podawanie dużych dawek leku w końcowym okresie ciąży może

spowodować zaburzenia czynności ośrodkowego noworodka).

Prowadzenie pojazdów mechanicznych

Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych.

Postać

Bromowodorek dekstrometorfanu jest zarejestrowany w Polsce jako produkt leczniczy (OTC) w postaci tabletek, tabletek powlekanych i kapsułek po 15 lub 30 mg, syropów zawierających od 0,75 do 2 mg/ml (monopreparaty) oraz w postaci licznych preparatów złożonych, zawierających oprócz dekstrometorfanu m.in. składniki o działaniu wykrztuśnym, osłaniającym drogi oddechowe, przeciwwgorączkowym i przeciwbólowym, przeciwalergicznym.

Dawkowanie

- Dawkowanie dla osób dorosłych i dzieci powyżej 12 r.ż.: 10-15 mg co 4 h lub 30 mg co 8 h. Maksymalna dawka dobową: 120 mg [2].
- Dawkowanie dla dzieci 6-11 lat: 6,5 mg co 8 h. Maksymalna dawka dobową: 60 mg.
- Dawkowanie dla dzieci 2-6 lat: 3,25 mg co 8 h. Maksymalna dawka dobową: 30 mg.

Nie zaleca się przewlekłego stosowania leku.

Działania niepożądane

Dekstrometorfan w dawkach leczniczych jest lekiem bezpiecznym, a działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i przemijające (najczęściej występują: nadmierna senność, nudności i wymioty, bóle i zawroty głowy, ból żołądka, biegunka lub zaparcia, reakcje alergiczne pod postacią zmian skórnych, nadmiernego skurczu oskrzeli; opisywano sporadyczne przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego Quinckiego).

W porównaniu z kodeiną dekstrometorfan jest lekiem bezpieczniejszym o porównywalnej sile działania (tab. 1, s. 20).

Tabela 1. Porównanie właściwości kodeiny i dekstrometorfanu [oprac. wg 1,2]

Właściwości	kodeina	dekstrometorfan
działanie przeciwbólowe	tak	nie
działanie przeciwkaszlowe	tak	tak
początek działania	po 15-30 min	po 10-30 min
długość działania	4-8 h	6-8 h*
możliwość uzależnienia	tak	nie**
hamowanie ośrodka oddechowego	tak	nie***
zaparcia	tak	nie***

*U dzieci – do 9 h.

**Nie wywołuje uzależnienia fizycznego. Stosowany do celów pozamedycznych, w dawkach toksycznych, długotrwale – może powodować uzależnienie psychiczne (p. Toksykologia).

***W dawkach leczniczych.

Toksykologia

W 1959 r. FDA zatwierdziło rejestrację dekstrometorfanu jako substytutu kodeiny (powodując uzależnienie fizyczne), stosowanej jako lek przeciwkaszlowy.

Dekstrometorfan jest używany do celów pozamedycznych jako tzw. *recreational drug*, przy czym przyjmowane dawki są zazwyczaj znacznie wyższe od zalecanych maksymalnych dobowych (opisywano zażywanie ponad 2000 mg/dobę).

Zażywanie większych dawek, znacznie przekraczających dawki terapeutyczne prowadzi do wystąpienia objawów ze strony OUN: zaburzeń psychicznych (euforii, stanów dezorientacji, halucynacji, psychoz), objawów neurologicznych: ataksji (niezborności ruchów), zaburzeń mowy, nudności, wymiotów, oczopląsu; przedawkowanie dekstrometorfanu zwiększa ryzyko wystąpienia depresji ośrodka oddechowego – nasilenie objawów toksycznych jest zależne od wysokości przyjętej dawki.

Leczenie przedawkowania jest objawowe. Donoszono o skutecznym zastosowaniu naloksonu dożylnie jako specyficznego antagonisty dekstrometorfanu podczas przedawkowania u dzieci [1].

Podsumowanie

- Dekstrometorfan jest opioidowym (o działaniu ośrodkowym) lekiem przeciwkaszlowym.

- Wskazaniem do stosowania dekstrometorfanu jest leczenie objawowe suchego, nieproduktywnego kaszlu różnego pochodzenia.
- Siła działania przeciwkaszlowego dekstrometorfanu jest porównywalna z kodeiną – przy mniejszej liczbie działań niepożądanych i braku potencjału wywołania uzależnienia fizycznego.
- Lek jest bezpieczny w zalecanych zakresie dawek leczniczych; działania niepożądane są łagodne i przemijające. Problemem jest stosowanie dekstrometorfanu ze względów pozamedycznych w wielokrotnie wyższych od maksymalnych, toksycznych dawkach, co powoduje wystąpienie objawów toksycznych ze strony OUN.

Piśmiennictwo:

- Janiec W. Farmakodynamika. W: Farmakodynamika leków układu oddechowego. Lek przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym, Janiec W, Wyd. I, tom I, PZWL, Warszawa 2009, s. 558-563.
- Kostowski W., Herman Z. Farmakologia. W: Lek przeciwkaszlowe, wykrztuśne, sekretolityczne i mukolityczne. Tarchalska-Kryńska B, Wyd. III, tom I, PZWL, Warszawa 2010, s. 694-697.
- Kostka-Trąbka E., Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. W: Izoenzymy cytochromu P450 a problem interakcji leków, Kostka-Trąbka E, Woron J, wyd. I, PZWL, Warszawa 2007, s. 13-19.
- Pawelczyk E. Chemia leków. Lek działające na ośrodkowy układ nerwowy. Kwapiszewski W., wyd. II, PZWL, Warszawa 1987, s. 127-134.
- Zejc A., Gorczyca M. Chemia leków. PZWL, Warszawa 2004.
- www.czytelniamedyczna.pl/medycyna-rodzinna
- Luszczyna W., Kaszel – najkrótsze wademecum postępowania. Lek w Polsce. 2010 Sept; 20:231(08).

Adres Autora:

mgr farmacji Anna Czarnecka

e-mail: annaczarnecka.armacja@onet.pl