

Dekstrometorfan w terapii nieproduktywnego kaszlu

Dextromethorphan in the treatment of non-productive cough

lek., mgr zdr. publ. Jan W. Pęksa^{1,2}

¹ Poradnia Lekarza Rodzinnego „COR VITA” w Krakowie

² Oddział Kliniczny Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

ORCID: 0000-0001-5474-6439

Nr art. Lek.202212.02

■ **Słowa kluczowe:** dekstrometorfan, kaszel nieproduktywny, kaszel suchy, infekcje górnych dróg oddechowych.

■ **Streszczenie:** Kaszel jest reakcją obronną powstającą na skutek podrażnienia zakończeń nerwowych w błonie śluzowej dróg oddechowych. Nieproduktywny, suchy kaszel jest często charakterystyczny dla aktualnie toczących się oraz dla już przebytych infekcji wirusowych dróg oddechowych. Może się utrzymywać do kilku tygodni od przechorowania (kaszel ostry: < 3 tygodni, podostry: 3–8 tygodni). Długo utrzymujący się kaszel jest męczący. Może powodować duży dyskomfort, np. trudności z zasypianiem oraz wybudzenie się ze snu. Dekstrometorfan jest szeroko stosowanym środkiem hamującym nadmierny odruch kaszlowy. Jest lekiem dostępnym bez konieczności posiadania recepty. Występuje w postaci szeregu preparatów – tabletek, kapsulek, a także syropu. Jest również substancją wchodzącą w skład preparatów złożonych stosowanych w terapii różnych objawów przeziębień. Skuteczność dekstrometorfanu w obniżaniu częstotliwości i nasilenia kaszlu została wykazana w badaniach klinicznych.

■ **Keywords:** dextromethorphan (DXM), non-productive cough, dry cough, upper respiratory tract infections.

■ **Abstract:** A cough is a reflex, defensive response arising from irritation of nerve endings in the mucous membrane of the respiratory tract. A non-productive, dry cough is often characteristic of currently ongoing and past viral respiratory infections. It can persist for up to several weeks after an illness (acute cough: <3 weeks, sub-acute cough: 3-8 weeks). A long-lasting cough is tiring. It can cause great discomfort, such as difficulty falling asleep and waking up from sleep. Dextromethorphan is a widely used cough reflex inhibitor. It is a drug available without the need for a prescription. Dextromethorphan comes in a number of preparations – tablets, capsules, as well as syrup. It is also a substance found in compounded preparations used to treat the common cold. The effectiveness of dextromethorphan in reducing the frequency and severity of coughing has been demonstrated in clinical trials.

■ Wprowadzenie

Przeziębienia (ang. *common colds*) są zespołami objawów wywoływanych przez infekcje wirusowe, w tym najczęściej rynowirusami (30–50% przypadków), adenowirusami, koronawirusami

(10–15% przypadków), enterowirusami, wirusami RSV (ang. *respiratory syncytial virus*). Charakteryzują się stanem zapalnym błony śluzowej nosa, gardła i zatok przynosowych. Częstość występowania przeziębień jest bardzo zmienna

osobniczo. W klimacie umiarkowanym jest wysoka w miesiącach jesienno-zimowych [1-6].

Do zakażeń wirusami wywołującymi przeziębienie dochodzi najczęściej drogą kropelkową – osoba chora podczas kaszlu oraz kichania rozpyła niewielkie kropelki wydzieliny dróg oddechowych, zawierające patogeny. Transmisja może się odbywać również przez kontakt z zakażonymi przedmiotami oraz drogą pokarmową (niektóre wirusy mogą przetrwać w środowisku, w tym na przedmiotach codziennego użytku, przez kilka godzin) [1-6].

Do objawów chorób przeziębieniowych należą:

- objawy ogólnoustrojowe – złe samopoczucie, osłabienie, bóle głowy, bóle mięśniowe, stan podgorączkowy (częsty w przypadku przeziębień) lub niewielka gorączka z dreszczami;
- objawy ze strony gardła – ból lub uczucie drapania w obrębie gardła, wydzielina na tylnej ścianie gardła; często występuje kaszel;
- objawy ze strony nosa i zatok – wyciek wodnistej wydzieliny, spływającej do nosa oraz po tylnej ścianie gardła, ponadto upośledzenie węchu, kichanie;
- objawy ze strony narządu wzroku – czasami zapalenie spojówek (np. w przypadku infekcji adenowirusami; zakażenie tymi wirusami stanowi jedną z głównych przyczyn zapalenia spojówek);
- objawy ze strony skóry – wysypka skórna (np. w przypadku infekcji adenowirusami lub enterowirusami) [1-8].

U zdrowych osób przeziębienia mają przebieg samoograniczający się. U osób z deficytami odporności lub w przypadku współistnienia chorób dróg oddechowych, np. astmy oskrzelowej albo przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHp), mogą mieć cięższy przebieg [1-8].

Jak wspomniano, często jednym z uciążliwych objawów przeziębienia jest **kaszel**. Może

powodować trudności z zasypianiem oraz wybudzenia w nocy. W pracy omówiono zasady farmakoterapii suchego (nieproduktywnego) kaszlu przy wykorzystaniu dekstrometorfanu.

Działanie dekstrometorfanu

Mechanizm działania

Dekstrometorfan (łac. *dextromethorphanum*) jest pochodną morfiny o ośrodkowym działaniu przeciwkaszlowym. Działanie omawianego leku polega na:

- hamowaniu kaszlu poprzez podwyższenie progu wrażliwości ośrodka oddechowego w rdzeniu przedłużonym;
- braku wykazywania działania przeciwbólowego (selektywne działanie leku);
- braku wykazywania efektu uzależniającego, gdy stosowany jest krótkotrwale i w zalecanych dawkach terapeutycznych [9,10].

Farmakokinetyka dekstrometorfanu

- Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego.
- Początek działania leku występuje po 10–30 minutach od jego przyjęcia i utrzymuje się przez 5–6 godzin u osób dorosłych (z tego względu lek musi być zazwyczaj podawany kilka razy na dobę). U dzieci działanie leku trwa dłużej.
- Lek metabolizowany jest głównie w wątrobie przy udziale cytochromu P-450 (monooksygenaz) do aktywnego metabolitu dekstrometorfanu (łac. *dextrorphanum*) oraz kilku innych metabolitów (nieaktywnych).
- Lek wydalany jest przez nerki z moczem, głównie w postaci metabolitów (80–90%), a częściowo w postaci niezmienionej [9,10].

Wskazania do stosowania preparatów dekstrometorfanu

Wskazania do stosowania omawianego leku obejmują leczenie objawowe suchego, nieproduktywnego kaszlu różnego pochodzenia, często powodującego duży dyskomfort, np.:

- spowodowanego zapaleniami gardła lub krtani;
- zapaleniem oskrzeli;
- kaszlu opłucnowego (występującego w przypadku zapaleń opłucnej, zwłaszcza postaci suchej);
- kaszlu wywołanego wdychaniem substancji drażniących [9,10].

Należy pamiętać, że **dekstrometorfan nie jest lekiem działającym przyczynowo, ale objawowo**. W kaszlu produktywnym zastosowanie leku może pogarszać przebieg choroby [9,10].

Zasady leczenia preparatami dekstrometofanu

Lek można stosować:

- u osób dorosłych i u dzieci > 12. r.ż. w postaci tabletek lub syropu w dawce 15 mg co 4 godziny;
- u dzieci w wieku 6–12 lat w dawce 7,5 mg co 4 godziny.

Leczenie powinno być krótkotrwałe, stosowane do momentu ustąpienia objawów [9,10]. Możliwości dawkowania przedstawiono w tab. 1.

Interakcje:

- Lek nie powinien być stosowany równolegle z **inhibitorami monoaminooksydazy** (MAO) lub gdy substancje te były używane w ciągu ostatnich 14 dni. Występuje w tym przypadku ryzyko zawrotów głowy, pobudzenia, nudności, omamów, wysokiej gorączki, podwyższonego ciśnienia tętniczego (zespół serotoninowy – ciężkie powikłanie ze stro-

ny ośrodkowego układu nerwowego, mogące prowadzić w bardzo rzadkich przypadkach do zgonu);

- lek powinien być bardzo uważnie stosowany, gdy pacjent zażywa również **amiodaron lub fluoksetynę**. Wspomniane leki mogą hamować metabolizm dekstrometofanu i zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych;
- dekstrometorfan nie powinien być stosowany łącznie z **lekami działającymi depresyjnie na OUN** (ośrodkowy układ nerwowy) oraz z używkami działającymi sedatywnie, takimi jak **alkohol**. Jednoczesne stosowanie leków o właściwościach depresyjnych na OUN lub etanolu powoduje nasilenie działania hamującego funkcje OUN [9–14].

Przeciwwskazania do stosowania:

- nadwrażliwość na którykolwiek składnik znajdujący się w danym preparacie;
- kaszel produktywny;
- ciężka niewydolność wątroby (w tym narządzie zachodzi metabolizm leku);
- okres ciąży oraz karmienia piersią (nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w leku ciąży; nie wiadomo, czy lek przenika do pokarmu kobiecego);
- nie powinien być stosowany u dzieci < 6. r.ż [9–14].

Dekstrometorfan w badaniach klinicznych

W 1996 r. w czasopiśmie *Pulmonary pharmacology* Parvez L. i wsp. opublikowali wyniki trzech badań przeprowadzanych w latach: 1993, 1994–

Tabela 1. Prawidłowe dawkowanie dekstrometofanu w terapii nieproduktywnego kaszlu

Sposób dawkowania	Dorośli i dzieci > 12. r.ż.	Dzieci w wieku 6–12 lat
Sposób dawkowania nr 1	15 mg leku co 4 godz.	7,5 mg leku co 4 godz.
Sposób dawkowania nr 2	30 mg leku co 6–8 godz.	15 mg leku co 6–8 godz.
Maksymalna dawka dobową leku	120 mg leku	60 mg leku

godz. – godziny, r.ż. – rok życia

Opracowano na podstawie: [9,10].

–1995 i 1996, dotyczących skuteczności dekstrometofanu w terapii ostrego kaszlu. Do badań włączono ogółem 451 pacjentów ($n_1 = 108$, $n_2 = 134$, $n_3 = 209$). Nasilenie kaszlu było odnotowywane przy użyciu akustycznych monitorów. Stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie liczby epizodów kaszlu przy zastosowaniu dawki 30 mg dekstrometofanu w porównaniu do placebo [15-16].

W 2014 r. opublikowano w czasopiśmie *British Journal of Clinical Pharmacology* wyniki randomizowanego badania klinicznego autorstwa Shoab F. i wsp., w którym oceniono wpływ dekstrometofanu w dawce 30 mg, butamiratu w czterech dawkach (22,5–90 mg) oraz placebo na kaszel wywołany kapsaicyną u zdrowych ochotników ($n = 34$ pacjentów). Parametry dotyczące występowania kaszlu u pacjentów były oznaczane na początku badania oraz 2, 4, 6, 8, 12 i 24 godziny po podaniu kapsaicyny i danego leku. Stwierdzono, że dekstrometofan znacząco osłabiał wrażliwość na kaszel wywołany substancją drażniącą (kapsaicyną) i wykazywał większą skuteczność niż placebo ($p = 0,01$) [17].

W 2013 r. w czasopiśmie *Chest* opublikowano wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy badań autorstwa Yancy Jr WS i wsp., w którym oceniano skuteczność i tolerancję leczenia przewlekłego kaszlu przy użyciu różnych metod. Badacze przestudowali literaturę anglojęzyczną pod kątem badań opublikowanych do czerwca 2012 r. Do analizy zakwalifikowano łącznie 49 badań ($n = 3\ 067$ pacjentów) obejmujących 68 porównań terapeutycznych. Stwierdzono, że:

- skuteczność w leczeniu przewlekłego kaszlu u dorosłych wykazały leki opioidowe oraz niektóre nieopiodowe i nieanestetyczne leki przeciwkaszlowe;
- w porównaniu z placebo, wielkości efektu (standaryzowane średnie różnice dla nasilenia kaszlu oraz współczynniki dla częstotliwości występowania kaszlu) ogółem dla opioidów wynosiły odpowiednio 0,55 (95% przedział ufności [CI] = 0,38–0,72; $p < 0,0001$) oraz 0,57 (95% CI = 0,36–0,91; $p = 0,0260$) [15,16];

- dla dekstrometofanu wielkość efektu wynosiła odpowiednio 0,37 (95% CI = 0,19–0,56; $p = 0,0008$) i 0,40 (95% CI = 0,18–0,85; $p = 0,0248$).

Przytoczone wyniki dowodzą skuteczności dekstrometofanu w terapii przewlekłego kaszlu. Autorzy pracy podkreślili jednak, że ogólna siła zgromadzonych dowodów jest ograniczona przez niespójności i niedokładności w wynikach poszczególnych badań oraz przez małą liczbę bezpośrednich porównań. Oceny terapii niefarmakologicznych i postępowania w przypadku kaszlu występującego u dzieci były rzadko badane [18,19].

Należy podkreślić, że nie wszystkie badania, szczególnie te przeprowadzane u dzieci, wykazały skuteczność terapii przeciwkaszlowej dekstrometofanem. W części badań dekstrometofan nie okazał się lepszy od placebo w zakresie łagodzenia objawów nocnego kaszlu u dzieci i jeśli chodzi o zmniejszenie trudności w zasypianiu w wyniku kaszlu [20–22].

■ Podsumowanie

Kaszel to obronna reakcja odruchowa powstająca na skutek podrażnienia zakończeń nerwowych w błonie śluzowej dróg oddechowych. Podczas kaszlu najpierw występuje nasilony wdech, a następnie wydech przy początkowym krótkim zamknięciu głośni.

Nieproduktywny, suchy kaszel często występuje w przypadku wirusowych infekcji dróg oddechowych. Może się utrzymywać do kilku tygodni od przechorowania z uwagi na uszkodzenie błon śluzowych dróg oddechowych.

Długo utrzymujący się kaszel jest męczący, może powodować duży dyskomfort, zmęczenie, bóle w klatce piersiowej, trudności z zasypianiem i wybudzanie się ze snu.

Dekstrometofan jest szeroko stosowanym środkiem hamującym odruch kaszlowy. Należy do preparatów wydawanych bez recepty. Jest dostępny w postaci szeregu preparatów – table-

tek, kapsułek, a także syropu. Jego skuteczność w terapii kaszlu została wykazana w badaniach klinicznych.

Nadesłano: 28-11-2022

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolisce.pl

Piśmiennictwo:

1. Sawiec P, Gładysz A. Choroba przeziębieniowa (przeziębienie). Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.18.1.2>. [dostęp: 28.11.2022].
2. Mejza M. Przeziębienie – przyczyny, objawy, leczenie i zapobieganie. Medycyna praktyczna dla pacjentów. <https://www.mp.pl/pacjent/grypa/przeziębienie/61668,przeziębienie> [dostęp: 28.11.2022].
3. Kirkpatrick GL. The common cold. Prim Care. 1996;23(4):657-75.
4. Pappas DE. The Common Cold. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2018;199-202.e1.
5. DeGeorge KC, Ring DJ, Dalrymple SN. Treatment of the Common Cold. Am Fam Physician. 2019;100(5):281-9.
6. Turner RB. The Common Cold. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015;748-752.e2.
7. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. Lancet. 2003;361(9351):5-59.
8. Szczekliki W, Jankowski M, Jassem E, et al. Kaszel. Medycyna praktyczna. Interna Szczeklika. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.I.1.16>. [dostęp: 28.11.2022].
9. Dekstrometorfan (dextromethorphan). Medycyna praktyczna. Indeks leków. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=200> [dostęp: 28.11.2022].
10. Charakterystyki produktów leczniczych zawierających dekstrometorfan [dostęp: 28.11.2022].
11. Chlebda E, Szumny D, Magdalan J. Dekstrometorfan – charakterystyka leku. Farmacja Polska 2009;65(2):100-8.
12. Oh SR, Agrawal S, Sabir S, et al. Dextromethorphan. [Updated 2021 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538216/> [dostęp: 28.11.2022].
13. Bem JL, Peck R. Dextromethorphan. An overview of safety issues. Drug Saf. 1992;7(3):190-9.
14. National Center for Biotechnology Information (2022). PubChem Compound Summary for CID 5360696, Dextromethorphan. Retrieved January 10, 2022. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dextromethorphan>. [dostęp: 28.11.2022].
15. Parvez L, Vaidya M, Sakhardande A, et al. Evaluation of antitussive agents in man. Pulm Pharmacol. 1996;9(5-6):299-308.
16. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidence-based review on European antitussives. BMJ Open Respir Res. 2016;3(1):e000137.
17. Faruqi S, Wright C, Thompson R, et al. A randomized placebo controlled trial to evaluate the effects of butamirate and dextromethorphan on capsaicin induced cough in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(6):1272-80.
18. Yancy WS Jr, McCrory DC, Coeytaux RR, et al. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2013;144(6):1827-38.
19. McCrory DC, Coeytaux RR, Yancy WS Jr, et al. Assessment and Management of Chronic Cough [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. Report No.: 13-EHC032-EF. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23367526/> [dostęp: 28.11.2022].
20. Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, et al. Efficacy of cough suppressants in children. J Pediatr. 1993;122(5 Pt 1):799-802.
21. Lee PCL, Jawad MS, Eccles R. Antitussive efficacy of dextromethorphan in cough associated with acute upper respiratory tract infection. J Pharm Pharmacol. 2000;52(9):1137-42.
22. Bhattacharya M, Joshi N, Yadav S. To compare the effect of dextromethorphan, promethazine and placebo on nocturnal cough in children aged 1-12 y with upper respiratory infections: a randomized controlled trial. Indian J Pediatr. 2013;80(11):891-5.