

# *Lewodropropizyna vs leki przeciwkaszłowe działające ośrodkowo*

dr n. biol. Tadeusz T. Frankiewicz, farmakolog

TFarma Consulting w Krakowie

## WSTĘP

Kaszel jest normalnym fizjologicznym odruchem odpowiedzialnym za utrzymanie odpowiedniej drożności układu oddechowego. Powinien on być wolny od wszelkich obcych ciał lub innych szkodliwych substancji, które mogłyby się potencjalnie znaleźć w jego świetle. Jednocześnie kaszel o dużym nasileniu to jeden z głównych objawów wywołujących niepokój pacjenta i skłaniających go do poszukiwania porady lekarskiej. Intensywny, napadowy kaszel jest najczęściej manifestacją procesu zapalnego toczącego się w obrębie układu oddechowego wywołanego przez infekcję o etiologii wirusowej, w mniejszym stopniu bakteryjnej. Może być on związany z chorobami przewlekłymi takimi jak astma czy przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP). Przewlekły kaszel może być też objawem innej patologii przebiegającej w obrębie układu oddechowego, np. procesu nowotworowego. Kaszel w zależności od czasu występowania określamy jako ostry, gdy trwa do 3 tygodni, podostry – 3 do 8 tygodni – lub przewlekły, gdy występuje dłużej niż 8 tygodni. Kaszel o dużej intensywności jest zjawiskiem bardzo uciążliwym powodującym zmęczenie pacjenta, dodatkowo nasila objawy nieżytowe dróg oddechowych, zakłóca sen i odpoczynek, może prowokować odruchy wymiotne i nietrzymanie moczu, a nawet może spowodować urazy żeber. Dlatego skuteczne leczenie kaszlu powinno być prowadzone równolegle, niezależnie od odpowiedniego leczenia przyczynowego.

Na rynku dostępnych jest kilka substancji przeciwkaszlowych – mówimy tu o lekach działających bezpośrednio na elementy odruchu kaszlowego. Leki te można podzielić zasadniczo na dwie grupy: leki przeciwkaszlowe o działaniu ośrodkowym i leki o działaniu obwodowym. Do leków przeciwkaszlowych o działaniu ośrodkowym należą: kodeina, dekstrometorfan czy butamirat, natomiast przedstawicielem leków przeciwkaszlowych o działaniu obwodowym stosowanym w Polsce jest właściwie tylko jedna substancja: lewodropropizyna (LDPP). Jakkolwiek substancje o działaniu ośrodkowym różnią się między sobą siłą działania, powinowactwem do receptorów opioidowych czy spektrum działań niepożądanych, w niniejszym zestawieniu zostaną potraktowane wspólnie, biorąc pod uwagę ich główną cechę, jaką jest związany z ośrodkowym układem nerwowym sposób działania. Poniżej przeanalizowano następujące trzy aspekty leków przeciwkaszlowych: skuteczność, bezpieczeństwo i interakcje lekowe.

#### RUNDA 1. SKUTECZNOŚĆ PRZECIWKASZLOWA

Aktywność lewodropropizyny była oceniana w wielu badaniach klinicznych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Najobszerniejszym jak do tej pory badaniem oceniającym aktywność lewodropropizyny na tle centralnie działających leków przeciwkaszlowych jest opublikowana w 2015 r. metaanaliza, w której zebrano 11 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych, przeprowadzonych zarówno w populacji pacjentów dorosłych (pięć badań), jak i w populacji dziecięcej (sześć badań) [1]. W badaniu tym wykazano, że LDPP jest skutecznym lekiem przeciwkaszlowym, a jej aktywność przeciwkaszlowa była korzystniejsza niż porównywanych innych centralnie działających substancji przeciwkaszlowych, takich jak kodeina czy dekstrometorfan [1]. LDPP skuteczniej zmniejszała zarówno częstotliwość kaszlu, jak i jego intensywność, a także znacząco lepiej poprawiała jakość snu, co wskazuje na użyteczność kliniczną tej substancji we wszystkich grupach wiekowych (dzieci i dorośli) [1].

W innym badaniu wykonanym wyłącznie wśród dorosłych, w którym oceniano ponad 200 pacjentów (średni wiek: 56 lat), porównywano aktywność przeciwkaszlową LDPP i dekstrometorfanu w różnych jednostkach chorobowych (ostre zapalenie krtani, zapalenie krtani i oskrzeli, zanikowe zapalenie krtani, zapalenie zatok – nosa i zatok przynosowych, zapalenie płuc, rozedma płuc, sarkoidoza itp.). Jakkolwiek obie substancje zmniejszały nasilenie kaszlu niezależnie od wywołującej go patologii, LDPP wywołała spadek intensywności kaszlu wcześniej niż deks-

trometorfan (w grupie stosującej LDPP znaczący efekt wystąpił już w 2. dniu terapii), a kontrola kaszlu w czasie snu oceniana liczbą wybudzeń spowodowanych przez ataki kaszlu była znacząco lepsza w grupie stosującej LDPP niż dekstrometorfan ( $p < 0,05$ ) [2].

W innym badaniu oceniano aktywność przeciwkaszlową LDPP w porównaniu z dekstrometorfaniem u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 11 lat w kaszlu występującym w przebiegu ostrego i przewlekłego zapalenia oskrzeli. Lewodropropizyna okazała się bardziej skuteczna niż dekstrometorfan zarówno w redukcji częstości, jak i uciążliwości kaszlu [3].

De Blasio w badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym wśród 433 dzieci i nastolatków ocenił skuteczność lewodropropizyny w porównaniu z lekiem przeciwkaszlowym o działaniu ośrodkowym (kodeiną) w zmniejszaniu ostrego kaszlu związanego z infekcjami górnych dróg oddechowych, porównując również pacjentów, u których nie zastosowano terapii przeciwkaszlowej. Również i w tym badaniu LDPP okazała się bardziej skuteczna niż centralnie działająca kodeina [4]. Warto dodać, że w badaniu podsumowującym aktywność przeciwkaszlową kodeiny dostępnej w postaci preparatów OTC aktywność tego centralnie działającego leku przeciwkaszlowego nie różniła się od placebo [5]. W tym samym zestawieniu nie znaleziono znaczącej aktywności przeciwkaszlowej dekstrometorfanu w populacji pediatrycznej – aktywność dekstrometorfanu w tej grupie wiekowej nie różniła się od placebo [5]. Nie znaleziono badań porównujących skuteczność przeciwkaszlową lewodropropizyny i butamiratu. Trzeba jednak podkreślić, że pozycja butamiratu jako leku przeciwkaszlowego jest stosunkowo słabo ugruntowana. W literaturze naukowej nie znaleziono badań pokazujących aktywność butamiratu vs placebo w typowych sytuacjach klinicznych przebiegających z kaszlem, a tego typu badania są kluczowe w ocenie efektywności klinicznej jakiegokolwiek leku.

Jedynе badanie potencjalnej aktywności butamiratu na wrażliwość odruchu kaszlowego badanego w tzw. prowokacji kaszlowej indukowanej wziewną kapsaicyną (badanie randomizowane z użyciem placebo) wykazało, że aktywność przeciwkaszlową miał tylko dekstrometorfan (użyty jako aktywny komparator), natomiast testowany w różnych dawkach butamiratu nie różnił się znamiennej względem placebo. Warto dodać, iż w eksperymencie zastosowano szereg dawek, w tym wysoką dawkę tego leku (45 mg), która jest dwukrotnie wyższa niż maksymalna zalecana dawka (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [ChPL]) dla osób dorosłych – 22,5 mg.

Aktywność przeciwkaszlowa LDPP została wykazana w dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych z użyciem placebo i podwójnie ślepej próby, w których odnotowano istotną klinicznie i znamienne statystycznie skuteczność lewodropropizyny w porównaniu z placebo [6, 7].

**Wynik: wygrywa lewodropropizyna**

## RUNDA 2. BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA

Kodeina, jak większość leków przeciwkaszlowych o działaniu ośrodkowym, działa bezpośrednio na ośrodek kaszlu znajdujący się w rdzeniu przedłużonym (jądro pasma samotnego), hamując odruch kaszlowy. Ponieważ kodeina jest metabolizowana w wątrobie przez jeden z enzymów cytochromowych P450 (dokładnie CYP2D6) do morfiny, stwarza to potencjalne ryzyko poważnych działań niepożądanych, zwłaszcza u pacjentów należących do grupy ultraszybkich metabolizerów CYP2D6, u których kodeina jest przekształcana w morfinę szybciej niż przeciętnie. Prowadzi to do powstania we krwi wysokich stężeń morfiny i związane jest z większym ryzykiem wystąpienia działań toksycznych, takich jak zagrażająca życiu depresja oddechowa. Pod tym względem badania postmarketingowe ujawniły 9 przypadków śmiertelnych i 41 poważnych przypadków związanych z podawaniem kodeiny w populacji pediatrycznej [8]. W przypadku dekstrometorfanu jego podanie było często związane z licznymi poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak: dystonia, anafilaksja czy mastocytoza pęcherzowa, które odnotowano przy standardowych dawkach leku. Przy stosowaniu dekstrometorfanu obserwowano też objawy psychotyczne, omamy, ataksję, senność i neuropatię obwodową. Ponadto możliwość przypadkowego przedawkowania i nadużywania tego leku skłania wielu badaczy do ponownego przeglądu leków przeciwkaszlowych zawierających dekstrometorfan, zwłaszcza w populacji pediatrycznej [8].

W odróżnieniu od powyżej omówionych substancji lewodropropizyna nie ma powinowactwa do jakichkolwiek receptorów farmakologicznych znajdujących się w ośrodkowym układzie nerwowym. Aktywność przeciwkaszlowa LDPP polega na hamowaniu włókien typu C nerwu błędnego w drogach oddechowych. Potwierdziło to szereg badań w różnych układach eksperymentalnych, które pokazują brak wpływu lewodropropizyny na ośrodkowy układ nerwowy [9–12]. Badania te potwierdziły istotną rolę hamowania aktywności włókien typu C w mechanizmie aktywności przeciwkaszlowej lewodropropizyny. Ponadto wykazano również, że lewodropropizyna nie zmienia w żaden sposób oporu dróg oddechowych

mierzono metodą okluzji (P01) ani też nie wpływa na wielkość odruchowej hiperwentylacji w odpowiedzi na hiperkapnie (wysoki poziom CO<sub>2</sub>), który to odruch jest znacząco hamowany przez mającą działanie ośrodkowe kodeinę – nawet w dawce 15 mg [13, 14]. Lewodropropizyna jest więc lekiem bezpiecznym, który nie wpływa na ośrodek oddechowy, a jej stosowanie nie wiąże się z ryzykiem rozwoju depresji oddechowej, jak ma to miejsce w przypadku leków o ośrodkowym mechanizmie działania.

**Wynik: wygrywa lewodropropizyna**

### RUNDA 3. INTERAKCJE LEKOWE

Kodeina wykazuje bardzo liczne poważne interakcje lekowe, co sprawia, że jej stosowanie wraz z innymi lekami wymaga dużej ostrożności. Należy zwrócić szczególną uwagę na leki uspokajające, np. benzodiazepiny i leki przeciwbólowe, gdyż wspólne stosowanie kodeiny z tymi lekami może powodować zaburzenia oddychania, a nawet śpiączkę. Stosowanie kodeiny z lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego. Także równoczesne stosowanie kodeiny i niektórych leków przeciwhistaminowych może zwiększać ryzyko działań niepożądanych, takich jak senność czy zawroty głowy. Dekstrometorfan powinien być ostrożnie stosowany z lekami uspokajającymi i innymi substancjami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy. Szczególnie istotna może być interakcja dekstrometofanu z niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, które ciągle są jeszcze stosowane w objawowym leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych.

Lewodropropizyna nie wykazuje klinicznie istotnych interakcji w przypadku stosowania z innymi lekami. Nie nasila działania leków oddziałujących na ośrodkowy układ nerwowy (benzodiazepiny, alkohol, fenytoina), nie ma wpływu na aktywność doustnych leków przeciwzakrzepowych (np. warfaryna), nie nasila działania insuliny. Nie wchodzi też w interakcje z innymi lekami stosowanymi w chorobach oskrzeli i płuc, takimi jak: agoniści receptora β<sub>2</sub>-adrenergicznego, glikokortykosteroidy, antybiotyki, leki przeciwhistaminowe czy preparaty mukoaktywne. Umożliwia to bezpieczne równoległe stosowanie innych leków niezbędnych w politerapii zakażeń dróg oddechowych przebiegających z kaszlem [15].

**Wynik: wygrywa lewodropropizyna**

## WYNIK POJEDYNKU

Lewodropropizyna jest skutecznym lekiem łagodzącym objawy suchego i uporczywego kaszlu, towarzyszącego różnym schorzeniom układu oddechowego (infekcje dróg oddechowych, astma, kaszel z innych przyczyn). Badania wykazują, że lewodropropizyna skutecznie zwalcza kaszel zarówno w populacji osób dorosłych, w różnych jednostkach chorobowych, jak i w populacji dzieci i nastolatków. Jest lekiem bezpiecznym, który bardzo rzadko powoduje działania niepożądane. Brak znaczących interakcji lekowych lewodropropizyny sprawia, że można ją bezpiecznie kojarzyć z innymi lekami. Leki o działaniu ośrodkowym często wchodzi w interakcje nasilające działania niepożądane, w tym mogą powodować depresję oddechową, objaw szczególnie niebezpieczny w przebiegu infekcji dróg oddechowych, które często, szczególnie u dzieci, przebiegają z obturacją oskrzeli. Lewodropropizyna nie ma potencjału uzależniającego, co jest bardzo istotne przy dłuższym stosowaniu. Bezpieczeństwo stosowania lewodropropizyny, a także jej wysoka skuteczność, w wielu badaniach przewyższające leki działające ośrodkowo, sprawiły, że jest zarejestrowana do leczenia kaszlu u dzieci od 2. r.ż. Lewodropropizyna w świetle przytoczonych badań klinicznych jest lekiem o szerokim zastosowaniu klinicznym (redukcja kaszlu w przebiegu różnych jednostek chorobowych), a także skutecznym u pacjentów we wszystkich grupach wiekowych.

Przeprowadzone porównanie/pojedynki różnych aspektów leków działających obwodowo (w miejscu powstawania odruchu kaszlowego) – lewodropropizyny i leków przeciwkaszlowych działających ośrodkowo wskazuje na jednoznaczną przewagę we wszystkich analizowanych aspektach lewodropropizyny, która uzyskała wynik 3 : 0.

## PIŚMIENNICTWO

1. Zanasi A, Lanata L, Fontana G et al. Levodropropizine for treating cough in adults and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip Respir Med.* 2015; 10(1): 19.
2. Catena E, Daffonchio L. Efficacy and tolerability of Levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm Pharmacol Ther.* 1997; 10: 89-96.
3. Kim DS, Sohn MH, Jang GC. Levodropropizine in children with bronchitis. *Diagn Treat.* 2002; 22: 9.
4. De Blasio F, Dicipinigaitis PV, Rubin BK et al. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on the quality of sleep and treatment outcome. *Cough.* 2012; 8: 1.
5. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over the counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 1: CD001831.
6. Allegra L, Bossi R. Clinical trials with the new antitussive levodropropizine in adult bronchitic patients. *Arzneimittelforschung.* 1988; 38(8): 1163-6.
7. Fiocchi A, Arancio R, Murgio P et al. Levodropropizine effectiveness on nocturnal cough in asthmatic children. *Eur Res J.* 1991; 4(14): 594.
8. Marseglia GL, Manti S, Chiappini E et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021; 49(2): 155-69.
9. Lavezzo A, Melillo G, Clavenna G et al. Peripheral site of action of levodropropizine in experimentally-induced cough: role of sensory neuropeptides. *Pulm Pharmacol.* 1992; 5(2): 143-7.
10. Shams H, Daffonchio L, Scheid P. Effects of levodropropizine on vagal afferent Cfibres Cfibres in the cat. *Br J Pharmacol.* 1996; 117(5): 853-8.
11. Bejor M, Arrigo A. Evaluation of the safety of antitussive agents during respiratory rehabilitation. A clinical study of L-dropropizine. *Clin Ter.* 1990; 133(6): 393-9.
12. Gatti G, Barzaghi N, Dominijanni R et al. Enantioselective effects of levodropropizine and dropropizine on psychomotor functions in normal volunteers: a placebo-controlled, double-blind comparative study. *Drugs Exp Clin Res.* 1993; 19: 33-9.
13. Mannini C, Lavorini F, Zanasi A et al. Randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. *Chest.* 2017; 151(6): 1288-94.
14. Bruschi C, Crotti P, Dacosto E et al. Levodropropizine does not affect P0.1 and breathing pattern in healthy volunteers and patients with chronic respiratory impairment. *Pulm Pharmacol Ther.* 2003; 16(4): 231-6.
15. Indeks leków Medycyny Praktycznej (access: 19.04.2023).