

# Dekstrometorfan – charakterystyka leku

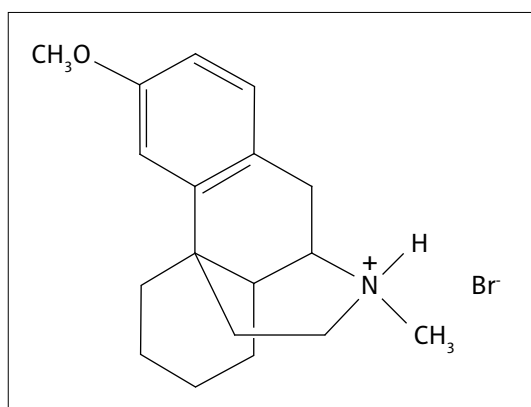
Ewa Chlebda, Dorota Szumny, Jan Magdalan, Adam Szeląg

Katedra i Zakład Farmakologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

**Dextromethorphan – a drug characteristics** · Dextromethorphan is an effective antitussive agent for treating uncomplicated, nonproductive cough. Dextromethorphan is as effective as codeine. The advantages of dextromethorphan compared to codeine include a lower rate of gastrointestinal disturbances and less drug dependency. Dextromethorphan as an NMDA (N-methyl-D-aspartate) antagonist has shown analgesic effects. The resulting safety profile indicates that adverse drug reactions are infrequent and usually not severe. The predominant symptoms are usually dose related and include neurological, cardiovascular or gastrointestinal disturbances. Dextromethorphan taken in conjunction with monoamine oxidase inhibitors or serotonin re-uptake inhibitors may result in a serotonin syndrome. The safety profile of dextromethorphan is affected by episodic and sporadic abuse.

**D**ekstrometorfan (d-3-metoksy-N-metylomorfina), syntetyczna pochodna morfiny, jest często stosowanym lekiem przeciwkaszlowym, który przez długi czas był uznawany za środek całkowicie pozbawiony działania przeciwbólowego oraz właściwości uzależniających [1–2]. Jest prawoskrętnym metylowanym izomerem leworfanolu, typowego morfinopodobnego opioidu, który jest analogiem kodeiny [1].

Winian dekstrometorfanu został zsyntetyzowany przez Schnidera i wsp. w 1949 roku, natomiast



**Rycina.** Wzór strukturalny bromowodoru dekstrometorfanu

bromowodork dekstrometorfanu w 1951 roku przez Schnidera i Grüssnera. Badania farmakologiczne nad tą substancją na zwierzętach zainicjowali Fromberz, Pellmont i Bachtold oraz Benson w latach 50. XX wieku. Wykazano wówczas, że dekstrometorfan jest pozbawiony działania uzależniającego. Bardzo wcześnie zaobserwowano jednak, że substancja ta ma istotne działanie przeciwkaszlowe [3]. Dekstrometorfan ze względu na działanie przeciwkaszlowe został zatwierdzony do obrotu przez FDA (Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) jako substytut dla kodeiny. Obecnie w ponad 60 krajach jest on dopuszczony do obrotu pod wieloma nazwami handlowymi, jako preparat prosty lub złożony.

Dekstrometorfan działa na ośrodek kaszlowy zlokalizowany w rdzeniu przedłużonym, podwyższając próg dla odruchu kaszlowego. Nie hamuje funkcji rzęsek w układzie oddechowym, co daje mu dużą przewagę kliniczną nad innymi środkami przeciwkaszlowymi [1]. Ponadto lek ten w zalecanych dawkach terapeutycznych nie wykazuje działania euforyzującego ani uzależniającego. Dzięki temu, że nie ma tych poważnych działań niepożądanych morfiny, zaliczany jest do substancji bezpiecznych.

## Farmakokinetyka

Dekstrometorfan dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego przede wszystkim na drodze dyfuzji biernej. Jego sole charakteryzują się znaczną rozpuszczalnością w tłuszczach [1, 8]. Ramachander i wsp. [9] wykazali, że u 6 dorosłych ochotników po doustnym podaniu 30 mg dekstrometorfanu w postaci syropu średnie stężenie substancji czynnej i jej koniugatów w surowicy wynosiło po 15, 30 i 60 minutach odpowiednio  $21,3 \pm 6,7$  ng/ml,  $107,3 \pm 44,6$  ng/ml oraz  $368 \pm 71,2$  ng/ml.

Dekstrometorfan podlega metabolizmowi wątrobowemu i ulega efektowi pierwszego przejścia. Może być stosowany jako prototyp w badaniach polimorfizmu w metabolizmie różnych substancji farmakologicznych. Sugeruje się, że może mieć znaczenie jako narzędzie diagnostyczne do identyfikacji osób

z deficytem oksydacji leków typu debryzochiny, jednak przy kwalifikacji do testów należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia działań toksycznych u wolnych metabolizerów [1]. Dekstrometorfan jest metabolizowany na drodze O- i N-demetylacji do odpowiednio dekstrorfanu i 3-metoksymorfinanu, które następnie ulegają N- i O-demetylacji do 3-hydroksymorfinanu. Proces O-demetylacji dekstrometorfanu do dekstrorfanu jest katalizowany przez polimorficzny izoenzym CYP2D6, który ponadto katalizuje proces O-demetylacji 3-metoksymorfinanu do 3-hydroksymorfinanu. Ekspresja izoenzymu CYP2D6 jest kontrolowana genetycznie. Enzym ten jest nieobecny u 5–10% białej populacji z powodu delekcji lub mutacji kodującego go genu [10–11]. Capon i wsp. [10] opisywali farmakokinetykę dekstrometorfanu u szybkich i wolnych metabolizerów po podaniu w dawce 30 mg. Pole powierzchni stężenia pod krzywą dla dekstrometorfanu było 150 razy mniejsze u wolnych metabolizerów w porównaniu z szybkimi metabolizerami. Średni okres półtrwania dekstrometorfanu wynosił odpowiednio dla wolnych i szybkich metabolizerów 19,1 i 2,4 godziny.

Dekstrometorfan jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej oraz jako demetylowane metabolity [1, 8]. Do jego metabolitów należą 17-metylomorfinan-3-ol, 3-metoksymorfinan i morfinan-3-ol. Barnhart [12] wykazał u ochotników, że po podaniu dekstrometorfanu w pojedynczej dawce *p.o.* (30 mg) mniej niż 0,5% podanej dawki leku było wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Metabolity dekstrometorfanu były obecne w moczu w przeważającej większości (>95%) w postaci skoniugowanej. Po podaniu *p.o.* w dawce jednorazowej 30 mg wolni metabolizerzy wydalali więcej dekstrometorfanu w porównaniu z szybkimi metabolizerami (26% vs. 0,2% dawki) oraz znacząco mniej dekstrorfanu (8% vs. 27% dawki). U szybkich metabolizerów głównym metabolitem oznaczanym w moczu był dekstrorfan i 3-hydroksymorfinan (98%), natomiast u wolnych 66% odzyskanych z moczu związków stanowiły dekstrorfan i 3-hydroksymorfinan [10].

### Farmakodynamika

Mechanizm działania dekstrometorfanu jest złożony. Substancja wywiera liczne działania na ośrodkowy układ nerwowy, w tym m.in. blokuje wychwyt dopaminy [przez antagonizm fragmentu PCP (fencyklidyna) receptora NMDA] oraz wychwyt zwrotny serotoniny, blokuje otwarty kanał NMDA, a ponadto wykazuje efekt agonistyczny wobec receptorów  $\sigma$  oraz receptora nikotynowego  $\alpha 3/\beta 4$ .

### Działanie przeciwkaszlowe

Wyjaśnienie dokładnego mechanizmu działania dekstrometorfanu jest przedmiotem wielu badań

eksperymentalnych. Lek jest prawoskrętnym izomerem leworfanolu, typowego opioidu morfinopodobnego. Wykazuje silne właściwości przeciwkaszlowe, jednak nie wiąże się z receptorem opioidowym w mózgu i jest pozbawiony większości działań morfiny [13]. Dekstrometorfan w badaniach na zwierzętach i *in vitro* wykazuje ponadto właściwości przeciwdrgawkowe i neuroprotektoryjne. Te działania dekstrometorfanu mogą być mediowane przez miejsce wiążące w mózgu o wysokim powinowactwie, które farmakologicznie zostało zdefiniowane jako miejsce wiążące  $\sigma$  [14]. Liczne leki przeciwkaszlowe również wykazują wysokie powinowactwo do miejsca wiążącego dekstrometorfan, co wskazuje na to, że to miejsce może mediuwać działanie farmakologiczne leków przeciwkaszlowych.

Wpływ depresyjny na ośrodek kaszlu nieopioidowych leków przeciwkaszlowych, takich jak dekstrometorfan, może być wynikiem hamowania synaptycznego przekazywania glutaminergicznego informacji docierającej w układzie odruchu kaszlu. Wpływ ten może być mediowany nie tylko przez zależne od uwalniania jonów  $Ca^{2+}$  hamowanie glutaminianu, ale także przez bezpośrednie hamowanie receptorów NMDA (N-metylo-D-asparginian) aktywowanych przez kanały wapniowe. Możliwe jest również, że ligandy  $\sigma$  wywierają swoje działanie przeciwkaszlowe na drodze hamowania synaptycznej transmisji glutaminergicznej w zakresie informacji dopływającej w odruchu kaszlowym w wyniku modulacji receptorów NMDA i/lub kanałów  $Ca^{2+}$  zależnych od napięcia, które są związane z miejscami  $\sigma$  [15].

Metabolit dekstrometorfanu – dekstrorfan ma niższe powinowactwo do miejsca wiążącego  $\sigma$  niż lek macierzysty [16]. Wykazuje jednak wyższe niż on powinowactwo do fragmentu PCP (fencyklidyna) receptora NMDA [14]. Tak więc efekty behawioralne dekstrometorfanu mogą być skutkiem wątrobowej konwersji dekstrometorfanu do dekstrorfanu.

Sugeruje się, że receptory serotoniny typu 5-HT<sub>1</sub>, a zwłaszcza receptor 5-HT<sub>1A</sub>, mogą mieć duże znaczenie w regulacji aktywności kaszlowej. Nie jest jednak wyjaśnione, czy leki przeciwkaszlowe działające ośrodkowo oddziałują na te receptory bezpośrednio czy pośrednio. Przeciwkaszlowe działanie dekstrometorfanu u szczurów może być znacząco osłabione przez podawanie im PCPA (parachlorofenylalanina) – substancji, zdolnej do zmniejszenia ilości serotoniny w całym mózgu. Działanie przeciwkaszlowe leku może być osłabione przez podawanie podskórnie 8-OH-DPAT (8-hydroksy-2-(di-n-propylamino)teralina) – silnego

Dekstrometorfan (d-3-metoksy-N-metylomorfinan), syntetyczna pochodna morfiny, jest często stosowanym lekiem przeciwkaszlowym, który przez długi czas był uznawany za środek całkowicie pozbawiony działania przeciwbólowego oraz właściwości uzależniających.

i wysoce selektywnego ligandu dla receptorów 5-HT<sub>1A</sub> [15].

### Inne właściwości farmakodynamiczne niż działanie przeciwkaszlowe

Dekstrometorfan nie wywiera działania depresyjnego na ośrodek oddechowy [1, 3], może jednak znosić objawy odstawienia związane z uzależnieniem od morfiny [18]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach i *in vitro* wykazuje ponadto właściwości przeciwdrgawkowe i neuroprotektoryjne [1, 14, 19–21]. Za te właściwości może odpowiadać częściowo fakt, że deksrometorfan, który jest mieszanym ligandem *sigma* i PCP, słabo wiąże się z fragmentem PCP receptora glutaminowego podtypu NMDA. Z tego powodu powoduje słabiej wyrażone działania niepożądane w porównaniu z silnymi antagonistami receptora PCP. Lek może mieć znaczenie w leczeniu chorób neurologicznych, w których występuje nadmierne pobudzenie receptora NMDA

[19–20]. Wykazano również, że może działać neuroprotektoryjnie w niedokrwieniu mózgu, co przedstawiono na szczurzym modelu „niedotlenienie-niedokrwienie”. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano ponadto, że może zapobiegać toksycznemu uszkodzeniu układu nerwowego przez ekscytotoksyny, które biorą udział w patogenezie choroby Huntingtona, choroby Parkinsona lub choroby Alzheimera [1, 21].

Wysokie dawki deksrometorfanu mogą mieć kliniczne znaczenie w leczeniu licznych schorzeń neurologicznych, włączając ból neuropatyczny [22]. Sugeruje się, że podawanie deksrometorfanu wraz z odwracalnymi inhibitorami CYP2D6, np. chininą lub chinidyną, może zwiększyć ekspozycję na deksrometorfan, a jednocześnie ograniczyć ekspozycję na dekstrorfan. Marier i wsp. [4] wykazali, że u szczurów, którym podawano deksrometorfan *p.o.* w dawce 50 mg/kg jednocześnie ze zwiększającymi się dawkami chinidyny (0,2, 20 i 50 mg/kg) podanie chinidyny spowodowało, że pole pod krzywą deksrometorfanu zwiększyło się prawie dwukrotnie i ED<sub>50</sub> zbliżyło się do 2 mg/kg, w czasie gdy stężenie dekstrorfanu w surowicy zwiększyło się tylko o 21%.

Stwierdzono, że deksrometorfan w wysokich dawkach pobudza neurony dopaminowe w śródmózgowiu u dorosłych szczurów. Pobudzanie obszarów nagrody w mózgu szczurów przez pojedynczą dawkę deksrometorfanu może korelować z wystąpieniem skutków behawioralnych i potencjalnych właściwości uzależniających leku [20].

Stwierdzono, że deksrometorfan i dekstrorfan w badaniach *in vitro* na synaptosomach mózgowych

i hodowli komórek neuralnych (PC12) szczurów wpływają antagonistycznie na kanały wapniowe komórek mózgowych typu N (synaptosomy) oraz typu L (PC12). Działanie to może mieć znaczenie neuroprotektoryjne przed uszkodzeniami niedokrwinnymi mózgu, np. w udarze, napadach padaczkowych lub schorzeniach degeneracyjnych układu nerwowego [23].

Wiadomo, że opioidy takie jak morfina, kodeina i inne powodują zaparcia na drodze nasilenia segmentarnych skurczów niepropulsywnych w jelicie cienkim i grubym, w czego wyniku dochodzi do spowolnienia pasażu jelitowego. Opioidy mogą też wpływać na śluzówkowy transport elektrolitów. Dekstrometorfan nie powoduje zaparc. Nie obserwowano ponadto, aby miał działanie przeciwbiegunkowe. W doświadczeniu na izolowanej tkance jelita cienkiego lek podawany w wysokich dawkach hamował jednak perystaltykę oraz wykazywał właściwości spazmolityczne.

Dekstrometorfan ma właściwości obiecujące w leczeniu chorób afektywnych u zwierząt. Obserwowano, że zastosowanie antagonistów opioidów było korzystne w hamowaniu negatywnych zachowań skierowanych przeciwko sobie, jak lizania się, żucia się i samouszkodzeń u psów oraz u zwierząt z psychogennymi dermatozami w zoo. Lek może także mieć znaczenie kliniczne w leczeniu niektórych schorzeń neurodegeneracyjnych. Welch i wsp. [26] opisali ujawnienie właściwości psychotropowych deksrometorfanu u 25-letniego mężczyzny z wrodzoną różyczką i ciężkim organicznym uszkodzeniem mózgu. Niespodziewanie przy podawaniu deksrometorfanu z powodu infekcji dróg oddechowych stwierdzono nagłą i znaczną poprawę zachowania chorego. W ciągu 16-miesięcznej obserwacji wykazano niski poziom agresji i osłabienie samookaleczania się.

Aviado i wsp. [27] oceniali wpływ deksrometorfanu podawanego *i.v.* w dawkach 0,1, 0,5 i 1,0 mg/kg na opory płucne u psów. Lek w najniższej dawce nie wpływał na opór płucny, ale istotnie zmniejszał ciśnienie w aorcie i przyspieszał częstość akcji serca. Dawka pośrednia i najwyższa deksrometorfanu również wywoływała częstoskurcz, ale powodowała systemowe nadciśnienie i nasilała opory płucne. Dekstrometorfan wstrzykiwany bezpośrednio do tętnicy zaopatrującej płat płuca w dawce 0,25 i 0,5 mg/kg nie wywierał natychmiastowego efektu na ciśnienie perfuzyjne, co świadczy o tym, że nie ma on bezpośredniego wpływu na naczynia płucne. Natomiast lek podawany *i.v.* w dawkach 0,5 i 1 mg/kg zwiększał płucne ciśnienie tętnicze, ale nie wpływał na napięcie żył płucnych, co sugeruje, że lek zwiększa ciśnienie płucne w mechanizmie zwiększenia przepływu krwi. Ponadto obniża ciśnienie krwi w aorcie na skutek rozszerzenia naczyń obwodowych. Działania te mogą być blokowane przez jednoczesne podawanie leków antyhistaminowych, np. doksylaminy. Autorzy

Dekstrometorfan działa na ośrodek kaszlowy zlokalizowany w rdzeniu przedłużonym, podwyższając próg dla odruchu kaszlowego. Nie hamuje funkcji rzęsek w układzie oddechowym, co daje mu dużą przewagę kliniczną nad innymi środkami przeciwkaszlowymi.

pracy podkreślają, że kojarzenie dekstrometorfanu i leków antyhistaminowych powoduje korzystną interakcję i może być racjonalnie uzasadnione w leczeniu schorzeń górnych dróg oddechowych.

W badaniach na izolowanych naczyniach zauważono, że dekstrometorfan powodował zależne od dawki rozszerzenie tętnicy krezkowej górnej szczura. Stężenie, które powodowało rozszerzenie naczynia o 50% wystąpiło przy dawce  $ED_{50} = 5,29 \pm 0,5 \mu\text{M}$ . Natomiast morfina nie powodowała relaksacji naczynia. Podanie morfiny i dekstrometorfanu w dawkach ekwimolarnych ujawniło zależny od dawki znaczący synergizm tego zestawienia leków. Nalokson, który nie wpływał na działanie relaksacyjne samego dekstrometorfanu, niwelował synergizm kombinacji dekstrometorfan-morfina. W podobnym badaniu izolowanych tętnic szyjnych i krążków aorty przy podawaniu dekstrometorfanu z morfiną obserwowano tylko prosty efekt addycyjny [28].

Dekstrometorfan, niekompetycyjny antagonist receptorów NMDA, może zapobiegać rozwojowi tolerancji na morfinę oraz zespołowi odstawienia od morfiny u dorosłych zwierząt, bez generowania działań niepożądanych [29]. Tao i wsp. [30] wykazali, że podawanie dekstrometorfanu (2 mg/kg/dobę s.c.) z morfiną w czasie ciąży i w czasie laktacji może zapobiegać wystąpieniu niepożądanych skutków przewlekłej ekspozycji na morfinę u potomstwa szczurów, takim jak zmniejszenie masy ciała czy rozwój zależności fizycznej od morfiny.

Badano również wpływ dekstrometorfanu na rozwój uzależnienia od morfiny. Wiele substancji, wywołujących uzależnienie (morfina, metamfetamina, kokaina, nikotyna) zwiększa zewnątrzkomórkowe stężenie dopaminy w jądrze półtężącym. Huang i wsp. [29] wykazali, że lek może skutecznie łagodzić indukowaną przez morfinę zależność psychiczną u szczurów. Na podstawie analizy neurochemicznej jądra półtężącego zaobserwowano, że działanie dekstrometorfanu może następować na drodze jego wpływu na szlak dopaminergiczny w układzie mezolimbicznym, który to szlak może być pobudzany przez morfinę. Donoszono również o korzystnym działaniu dekstrometorfanu w zapobieganiu rozwojowi zależności od kokainy i heroiny [21].

Obserwowano, że dekstrometorfan i dekstrorfan mogą być niekompetycyjnymi antagonistami receptorów nikotynowych  $\alpha 3/\beta 4$ , przy czym dekstrorfan działa na te receptory ok. 3 razy słabiej niż dekstrometorfan.

W odróżnieniu od morfiny, dekstrometorfan w dawkach terapeutycznych nie wykazuje działania przeciwbólowego [1, 3]. Stwierdzono początkowo, że lek podawany szczurom s.c. w dawce 1 mg/kg oraz 100 mg/kg wykazuje śladowe lub żadne działanie przeciwbólowe, podobnie jak ta substancja podawana doustnie w dawce 50 mg/kg [3]. Wiele danych

wskazuje jednak, że może jednak odgrywać znaczenie w kontroli odczuwania bólu [22].

Antagonizm wobec receptorów NMDA powoduje działanie braku odczuwania bodźców bólowych. Dekstrometorfan natomiast zmniejsza aktywność neuronów rdzeniowych, indukowaną przez jonoforetyczną aplikację NMDA [33]. W badaniach doświadczalnych i klinicznych donoszono o wzmacnianiu działania przeciwbólowego opioidów przez antagonistów receptora NMDA, jak ketamina czy dekstrometorfan.

### Znaczenie kliniczne

Dekstrometorfan jest stosowany przede wszystkim w kaszlu o różnej etiologii, np. towarzyszącym zapaleniu gardła, krtani, oskrzeli lub kaszlu opłucnowym. Dekstrometorfan podaje się doustnie w dawkach jednorazowych 15–30 mg u dorosłych, 7,5–15 mg u dzieci oraz 3,75–7,5 mg u niemowląt. W razie potrzeby dawki można powtarzać do 4 razy dziennie (maksymalnie 120 mg/24 h u dorosłych). Lek występuje na rynku farmaceutycznym w postaci preparatów prostych (tabletki 15 mg, kapsułki 30 mg lub syropy o stężeniu 7,5 mg/ml, 1 mg/ml, 1,5 mg/ml, 2 mg/ml) lub preparatów złożonych, m.in. w połączeniu z paracetamolem, pseudoefedryną, triprolidyną czy doksylaminą [8].

Należy podkreślić, że leki hamujące kaszel, w tym również dekstrometorfan, nie powinny być stosowane przy kaszlu produktywnym, przynoszącą natomiast korzyść w sytuacjach, w których kaszel zaburza spoczynek nocny. Leki przeciwkaszlowe mogą być także przydatne w kaszlu występującym w przebiegu krztuśca, napadach kaszlu prowadzącego do wymiotów lub opornym na leczenie kaszlu w przebiegu raka płuc [37].

### Bezpieczeństwo stosowania

Dekstrometorfan należy do leków bezpiecznych i dlatego jest wydawany z apteki bez przepisu lekarza (ang. OTC, *over-the-counter*). Działania niepożądane związane z jego stosowaniem nie są poważne, nie określono jednak dokładnie częstości ich występowania. Biorąc pod uwagę dużą popularność i szerokie rozpowszechnienie tego leku w wielu krajach, zgłaszanych jest stosunkowo niewiele raportów na temat wystąpienia działań niepożądanych przy stosowaniu go w zalecanych dawkach.

Dekstrometorfan może czasem czasami indukować działania niepożądane ze strony układu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego. Nie

Mechanizm działania dekstrometorfanu jest złożony. Substancja wywiera liczne działania na ośrodkowy układ nerwowy, w tym m.in. blokuje wychwyt dopaminy [przez antagonizm fragmentu PCP (fencyklidyna) receptora NMDA] oraz wychwyt zwrotny serotoniny, blokuje otwarty kanał NMDA, a ponadto wykazuje efekt agonistyczny wobec receptorów sigma oraz receptora nikotynowego  $\alpha 3/\beta 4$ .



wywołuje działań psychotomimetycznych. Uznaje się, że objawy dysforyczne i psychotomimetyczne są mediowane przez lewoskrętne pochodne opioidów, natomiast nie obserwuje się ich przy stosowaniu pochodnych prawoskrętnych. Efekt ten jest związany z wysokim powinowactwem opioidów prawoskrętnych do miejsca wiążącego *sigma* [38].

#### Interakcje farmakokinetyczne

Interakcją potencjalnie korzystną i klinicznie wykorzystywaną w leczeniu schorzeń neurologicznych może być łączne podawanie dekstrometorfanu wraz z odwracalnymi inhibitorami O-demetylacji przez izoenzym CYP2D6 w wątrobie, np. chininy lub chinidyny. Takie działanie może zwiększyć ekspozycję na dekstrometorfan, a jednocześnie ograniczyć ekspozycję na dekstrorfan.

Chinidyna zwiększa pole powierzchni pod krzywą (AUC) u szybkich metabolizerów dekstrometorfanu 43 razy, ponadto wydłuża okres półtrwania leku w surowicy z 2,4 do 5,6 godziny [10]. Interakcja dekstrometorfanu z chinidyną może mieć korzystne zna-

czenie kliniczne w leczeniu niektórych schorzeń neurodegeneracyjnych. Jej mechanizm polega na zwiększaniu dostępności ogólnoustrojowej na drodze hamowania metabolizmu dekstrometorfanu. Niemniej jednak, zwiększenie stężenia leku w surowicy wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych u niektórych pacjentów [39].

Dekstrometorfan jest wykorzystywany jako sonda do fenotypowania osobników, którzy należą do grupy wolnych lub szybkich metabolizerów z polimorfizmem oksydacyjnym typu debryzochina/sparteina [6]. Częstość występowania objawów toksycznych zwiększa się u chorych z wolnymi

przemianami metabolicznymi. Interakcje, które mogą wystąpić podczas terapii dekstrometorfanem są uwarunkowane obecnością wspólnej drogi metabolicznej lub wpływem dekstrometorfanu na metabolizm innych leków.

#### Farmakodynamiczne interakcje dekstrometorfanu

Badano u szczurów potencjalne interakcje między dekstrometorfanem i jego aktywnym metabolitem dekstrorfanem a norpetydyną (toksycznym metabolitem petydyny). Takie zestawienie leków może być stosowane u ludzi w terapii bólu. Szczury otrzymywały dekstrometorfan (0, 20 lub 40 mg/kg *i.p.*) lub dekstrorfan (0, 15, 39 mg/kg *i.p.*) łącznie z norpetydyną (0, 28, lub 48 mg/kg *s.c.*). W ciągu 60 min. od podania leku norpetydyna nasilała częstość wystąpienia napadów

padaczkowych, zrywań mioklonicznych i dreszczy w zależności od dawki. Częstość tych incydentów była znacząco większa przy łącznym podawaniu norpetydyny z dekstrometorfanem w sposób zależny od dawki. Dekstrorfan nie zwiększał częstości tych incydentów. Ataksja była obserwowana u 17 z 36 szczurów otrzymujących dekstrorfan w dawce 30 mg/kg oraz u 4 z 36 zwierząt otrzymujących tę substancję w dawce 15 mg/kg. Nie obserwowano ataksji u zwierząt otrzymujących dekstrometorfan [40].

Jun i wsp. [41] badali interakcje między dekstrometorfanem i difenhydraminą oraz preferencje wyboru tych leków przez szczury. Szczury preferowały kombinację dekstrometorfanu i difenhydraminy (odpowiednio 0,5 + 0,5, 1 + 1, 2 + 2 mg/kg *i.p.*), ale nie wybierały żadnego z tych leków osobno. Stwierdzono znaczące nasilenie aktywności lokomotorycznej przez difenhydraminę, a wpływ ten był znacząco nasilany przez dodanie dekstrometorfanu. Stwierdzono również zwiększoną śmiertelność w grupie zwierząt otrzymujących kombinację leków w najwyższych dawkach (2 + 2 mg/kg). Wyniki wskazują, że kombinacja dekstrometorfanu i difenhydraminy posiada właściwości stymulujące i zwiększa preferencję przyjmowania ich przez zwierzęta.

Wykazano, że łączne podawanie antagonistów receptora NMDA i opioidów może mieć niekorzystny wpływ na funkcję oddechową. W testach na szczurach badano wpływ podawania połączenia opioidów (fentanyl lub morfina) w dawkach przeciwbólowych oraz antagonistów receptora NMDA (ketamina lub dekstrometorfan). Wpływ na parametry oddechowe był oceniany na podstawie analizy gazometrycznej krwi. Po dawce 160 mg/kg dekstrometorfanu stwierdzono zgon 5 z 7 zwierząt w ciągu 5 minut. W grupie otrzymującej lek w dawce 80 mg/kg zaobserwowano również zgon 5 z 7 zwierząt w mechanizmie zaburzeń oddychania (*bradyproe*). Nie obliczono dawki efektywnej ED<sub>50</sub>. Połączenie morfiny lub fentanylu z dekstrometorfanem (10 mg/kg) prowadziło do zwiększenia ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (pCO<sub>2</sub>) wraz ze zwiększaniem dawki opioidu. Ponadto w doświadczeniu wykazano, że u szczurów łączne podawanie antagonistów receptora NMDA i opioidów może powodować nasilenie depresji oddechowej w porównaniu do efektu wywoływanego przez same opioidy [35].

Aviado i wsp. [27] wskazali, że kojarzenie dekstrometorfanu i leków antyhistaminowych stanowi korzystną interakcję i może być racjonalnie uzasadnione w leczeniu schorzeń górnych dróg oddechowych. W doświadczeniu na psach wykazali oni, że lek antyhistaminowy (doksylamina) może odwracać niekorzystny wpływ dekstrometorfanu na opory naczyniowe i ciśnienie tętnicze.

Korzystne interakcje można zaobserwować w przypadku kojarzenia dekstrometorfanu z morfiną

Dekstrometorfan nie wywiera działania depresyjnego na ośrodek oddechowy [1, 3], może jednak znosić objawy odstawienia związane z uzależnieniem od morfiny [18]. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach i *in vitro* wykazuje ponadto właściwości przeciwdrgawkowe i neuroprotektoryjne.

lub innymi substancjami o potencjale uzależniającym. Dekstrometorfan, jak wspomniano wyżej, może łączyć zależność psychiczną indukowaną przez morfinę [29] i zapobiegać wystąpieniu niepożądanych skutków przewlekłej ekspozycji na ten narkotyk u potomstwa szczurów [30] oraz łączyć objawy zespołu odstawienia u potomstwa szczurów [31]. Dekstrometorfan i dekstrorfan zmniejszają przyjmowanie przez szczury morfiny, metamfetaminy i nikotyny oraz mogą zapobiegać rozwojowi zależności od kokainy i heroiny [21, 32].

Poza tym dekstrometorfan może nasilać działanie przeciwbólowe niesteroidowych leków przeciwzapalnych [35] i *mi*-agonistów, jak morfiny, fentanylu i sufentanylu [34].

Dobrze udokumentowane w piśmiennictwie są interakcje między dekstrometorfaniem a inhibitorami monoaminooksydazy (MAOI). Manifestacją kliniczną tej interakcji stanowi zespół serotoninergiczny, do którego obrazu należą zwiększone ciśnienie tętnicze krwi, podwyższenie temperatury ciała, zaburzenia rytmu serca oraz drgawki miokloniczne. Powikłaniem tego zespołu może być nawet zejście śmiertelne. Mechanizm tego zjawiska polega na blokowaniu neuronalnego wychwytu zwrotnego serotoniny przez dekstrometorfan. Dawki dekstrometofanu w kombinacji z MAOI, konieczne do wystąpienia tej interakcji u królików, były bardzo wysokie [1].

Występowanie interakcji między dekstrometorfaniem a inhibitorami MAO (monoaminooksydazy) jest według niektórych autorów wątpliwe. Jednakże opisano przypadek pacjenta, który stosował fenelzynę i zmarł po zażyciu mieszanki przeciwkaszlowej zawierającej dekstrometorfan [42]. Harrison i wsp. [43] opisali dwa przypadki chorych, u których wystąpiła kryza nadciśnieniowa po przyjęciu fenelzyny i preparatu zawierającego pseudoefedrynę i dekstrometorfan. Obserwowano również wystąpienie halucynacji wzrokowych u pacjenta leczonego fluoksetyną, który zastosował syrop zawierający dekstrometorfan [44].

### Toksykologia u zwierząt

Obliczono dawki śmiertelne LD<sub>50</sub> (dawka powodująca zgon u 50% badanej populacji) dla dekstrometofanu u różnych zwierząt doświadczalnych – myszy, szczurów, świnek morskich i kotów. Dla szczurów LD<sub>50</sub> wynosiła 423 mg/kg przy podaniu *s.c.* oraz 368 mg/kg przy podaniu *p.o.* Przy jednorazowym podaniu dekstrometofanu, nawet w dużych dawkach, nie obserwowano ataksji u badanych zwierząt, a jeśli wystąpiła, to miała zwykle przebieg łagodny i odwracalny [18–20, 40]. Dekstrometorfan w dawce 8 mg/kg podawany *i.v.* zwiększał tylko o 4% depresję ośrodka oddechowego [3].

Istnieją duże trudności w prostym ekstrapolowaniu wyników uzyskanych na zwierzętach na wyniki

uzyskiwane u ludzi, dotyczy to m.in. dawki, czasu leczenia, czasu podawania oraz różnic metabolicznych u człowieka i szczurów [1].

Trudno ocenić znaczenie obserwacji dokonanej na szczurach, dotyczącej wystąpienia wakuolizacji w zakresie mózgu po podaniu podskórnym. Obecnie nie ma dowodów klinicznych, aby zmiany histologiczne, stwierdzone u zwierząt doświadczalnych po podaniu dekstrometofanu, mogły mieć znaczenie dla bezpieczeństwa terapii stosowanej u ludzi [1]. W badaniu oceniającym przewlekłą toksyczność dekstrometofanu podawanego w dawkach odpowiednio 0,1, 1,0 i 10 mg/kg dziennie u młodych szczurów przez 13 tygodni nie zaobserwowano zmian w obrazie morfologicznym krwi obwodowej, jednak u niektórych zwierząt na końcu doświadczenia stwierdzono w badaniu histologicznym wysięk albuminowy w nerkach. Nie wykazano żadnych skutków toksycznych w grupie otrzymującej najniższą dawkę dekstrometofanu [3].

Donoszono, że dekstrometorfan może nasilać aktywność psychomotoryczną u szczurów, zwłaszcza wywołaną przez difenhydraminę [41].

### Stosowanie w okresie ciąży i laktacji

W piśmiennictwie fachowym brak danych na temat przenikania leku przez łożysko i wydzielania z mlekiem u ludzi [46]. Aselton i wsp. [47] nie stwierdzili ewidentnej zależności między stosowaniem dekstrometofanu przez matkę w trakcie ciąży a stwierdzeniem wrodzonych nieprawidłowości u noworodków. Nie wykazano ponadto zwiększenia ryzyka wystąpienia wad rozwojowych ponad podstawowy poziom 1–3% dla poważnych zaburzeń rozwojowych oraz nie stwierdzono zwiększenia ryzyka względnego dla żadnych specyficznych malformacji u dzieci matek stosujących dekstrometorfan w pierwszym trymestrze ciąży [46]. Martinez-Frias i wsp. [48] w kontrolowanym badaniu oceniali prenatalną ekspozycję na dekstrometorfan w preparatach prostych lub w połączeniu z innymi lekami i nie stwierdzili związku między występowaniem defektów cewy nerwowej czy wad serca, a ekspozycją na preparaty zawierające dekstrometorfan. Badacze ci sugerują więc, że stosowanie dekstrometofanu w czasie w ciąży najprawdopodobniej nie zwiększa ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. Ze względu na to, że nieznane jest pełne bezpieczeństwo stosowania dekstrometofanu podczas ciąży, lek jest zaliczany do grupy C wg klasyfikacji Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) czyli do leków, dla których nie wykazano zaburzeń w badaniach doświadczalnych na zwierzętach, ale ryzyko dla płodu nie zostało

Dekstrometorfan jest stosowany przede wszystkim w kaszlu o różnej etiologii, np. towarzyszącym zapaleniu gardła, krztani, oskrzeli lub kaszlu opłucnowym. Dekstrometorfan podaje się doustnie w dawkach jednorazowych 15–30 mg u dorosłych, 7,5–15 mg u dzieci oraz 3,75–7,5 mg u niemowląt.

potwierdzone w kontrolowanych próbach u ciężarnych albo kontrolowane badania na zwierzętach i ludziach są niedostępne [49].

Wydaje się, że lek stosowany przez kobiety nie wykazuje ponadto szkodliwego wpływu na noworodka podczas karmienia piersią [50].

W dostępnym piśmiennictwie ponadto nie ma danych na temat potencjalnej genotoksyczności i rakotwórczości dekstrometorfanu u zwierząt doświadczanych lub u ludzi.

### Przedawkowanie i nadużywanie

Dekstrometofan należy do leków bezpiecznych i dlatego jest wydawany z apteki bez przepisu lekarza. Działania niepożądane związane z jego stosowaniem nie są poważne, nie określono jednak dokładnie częstotliwości ich występowania.

Większość doniesień o działaniach niepożądanych dekstrometorfanu wiąże się z samodzielnym stosowaniem leku w dawkach nieterapeutycznych, zamiarami samobójczymi lub zażywaniem w celach rekreacyjnych. Ocena działania toksycznego w takich sytuacjach jest utrudniona ze względu na jednoczesne częste przyjmowanie innych substancji lub z powodu braku obiektywnych danych dotyczących ekspozycji na dekstrometofan [1].

#### Przedawkowanie

Do manifestacji klinicznej ostrego zatrucia dekstrometorfanem należą nudności, wymioty, senność, zawroty głowy, zatrzymanie moczu, zaparcia, pokrzywka, a w rzadkich przypadkach nawet stupor, toksyczna psychoza, bezsenność, halucynacje lub śpiączka [51–53]. W związku z przedawkowaniem tego leku może także wystąpić spowolniona mowa, oczopląs, zmiany zachowania, jak dezorientacja, zachowania agresywne, zmiany postrzegania czy brak uwagi [54]. Sporadycznie obserwowano wystąpienie ciężkiej układowej reakcji anafilaktycznej po dekstrometorfanie [52] lub zmian skórnych [55].

#### Zgony

Zgony związane ze stosowaniem dekstrometorfanu są wyjątkowo rzadkie. Rammer i wsp. [56] przedstawili dwa przypadki przedawkowania dekstrometorfanu, zakończone zejściem śmiertelnym. Dekstrometofan w opisanych przypadkach został przyjęty w celu samobójczym lub z niewiadomych przyczyn. Zebrano również z różnych krajów opisy 12 zakończonych zgonem przypadków przedawkowania zamierzonego (próby samobójcze) lub przypadkowego, zarejestrowanych w okresie od 1959 do 1990 r. [1].

#### Nadużywanie leku

Według 17. Raportu Komitetu Ekspertów WHO ds. Zależności Lekowych są dostępne dane mówiące, że dekstrometofan w pewnych sytuacjach może

wykazywać u ludzi działanie uzależniające. Wydaje się, że lek może wytwarzać u ludzi bardzo słabą zależność psychiczną, natomiast nie prowadzi do zależności fizycznej typu morfinopodobnego. Istnieją jednak doniesienia na temat nadużywania go przez ludzi [13]. Początkowo, po wprowadzeniu dekstrometorfanu do lecznictwa uważano, że w odróżnieniu od morfiny, nawet w wysokich dawkach eksperymentalnych lek nie prezentuje zupełnie właściwości uzależniających oraz jest pozbawiony wszystkich działań niepożądanych morfiny. Romilar (preparat handlowy dekstrometorfanu) był stosowany nielegalnie w Australii jako środek euforyzujący i halucynogeny od co najmniej 1965 r. Potem praktyka ta przeniosła się do USA. Pod koniec lat 60. ubiegłego wieku zjawisko to znacznie się nasiliło wśród młodych ludzi, zwłaszcza że lek był dostępny bez recepty. Stosowano w tym celu głównie postać mieszanek, a przeciętną dawkę stanowiła jedna buteleczka (100 ml), dla poprawy smaku chętnie mieszana z Coca-Colą. Efekt euforyzujący pojawiał się po ok. godzinie od zażycia i utrzymywał się przez ok. 3–4 godziny. Regularne przyjmowanie przez osoby nadużywające 100 ml mieszanek dekstrometorfanu dziennie przez 2 tygodnie powodowało somnambulizm i objawy ataksji, sugerujące zatrucie bromkami [57]. Należy jednak podkreślić, że w normalnych terapeutycznych dawkach stosowanych u ludzi dekstrometofan jest pozbawiony działania przeciwbólowego, euforyzującego i uzależniającego. Jednak u zwierząt doświadczalnych (myszy, szczury, koty, małpy) nawet w bardzo wysokich dawkach nie posiada potencjału uzależniającego. Nie udało się wywołać u zwierząt ani efektów morfinopodobnych, ani zależności fizycznej [1]. W piśmiennictwie są opisy kazuistycznych przypadków uzależnienia od dekstrometorfanu, stosowanego jednak w dawkach znacznie wyższych niż zalecane [51, 54, 58–63].

#### Odstawienie leku

Objawy związane z odstawieniem dekstrometorfanu występują sporadycznie i dotyczą właściwie tylko osób nadużywających tej substancji w wysokich dawkach. Nie udokumentowano objawów odstawienia u ludzi przy przerwaniu lub zaprzestaniu stosowania dekstrometorfanu w dawkach zalecanych [58–59]. W pojedynczych przypadkach program rehabilitacji osób uzależnionych od tego środka zakończył się niepowodzeniem, gdyż osoby te niejednokrotnie nadal stosowały preparaty zawierające dekstrometofan [54, 62].

#### Podsumowanie

Dekstrometofan działa na ośrodek kaszlowy zlokalizowany w rdzeniu przedłużonym, podwyższając próg dla odruchu kaszlowego. Wykazuje silne właściwości przeciwkaszlowe, jednak nie wiąże się on

z receptorem opioidowym w mózgu i jest pozbawiony większości działań morfiny. Jest niekompetywnym antagonistą receptorów NMDA. W badaniach na zwierzętach i *in vitro* wykazuje ponadto wiele innych właściwości, jak działanie przeciwdrgawkowe czy neuroprotektoryjne.

Głównym zastosowaniem dekstrometorfanu jest działanie przeciwkaszlowe. Lek należy do bezpiecznych, co zostało potwierdzone w licznych badaniach klinicznych i eksperymentalnych. Jest dostępny na rynku farmaceutycznym od wielu lat, obecnie w Polsce wydawany jest w preparatach prostych i złożonych bez recepty. W piśmiennictwie podkreśla się bezpieczeństwo jego stosowania. Wywołuje on stosunkowo niewiele działań niepożądanych u ludzi i rzadko obserwuje się ciężkie powikłania. Zgony u ludzi, związane ze stosowaniem dekstrometorfanu, notowane są wyjątkowo rzadko. W normalnych terapeutycznych dawkach stosowanych u ludzi dekstrometorfan jest pobawiony działania przeciwbólowego, euforyzującego i uzależniającego. U zwierząt doświadczalnych (myszy, szczury, koty, małpy) dekstrometorfan nie wykazuje potencjału uzależniającego nawet w bardzo wysokich dawkach. Nie udało się wywołać u zwierząt ani efektów morfinopodobnych ani zależności fizycznej od dekstrometorfanu.

### Piśmiennictwo

- Bem J.L., Peck R.: Dextromethorphan: an overview of safety issues. *Drug Saf.* 1992, Tom 7, 190-199.
- Marks W.: Efficacy of dextromethorphan hydrobromide in the antitussive therapy. *Pharm. Ztg.* 1987, Tom 132, 426-428.
- Benson W.B., Stefko P.L., Randall L.O.: Comparative pharmacology of levorphan, racemorphan, dextrorphan and related methyl ethers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1953, Tom 109, 189-200.
- Marier J.F., Pope L.E., Yakatan J.G. i wsp.: Influence of concomitant quinidine administration on dextromethorphan disposition in rats. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2004, Tom 27, 111-114.
- Dixon R., Carbone J.J., Mohasci E. i wsp.: Dextromethorphan. Radioimmunoassay and pharmacokinetics in the dog. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1978, Tom 22 243-255.
- Kerry N.L., Somogyi A.A., Mikus G. i wsp.: Primary and secondary oxidative metabolism of dextromethorphan. *In vitro* studies with female Sprague-Dawley and Dark Agouti rat liver microsomes. *Biochemical Pharmacology.* 1993, Tom 45, 833-839.
- Kamm J.J., Taddeo A.B., Van Loon E.J.: Metabolism and excretion of tritiated dextromethorphan by the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1967, Tom 158, 437-444.
- Podlewski J.K., Chwalibogowska-Podlowska A.: Leki współczesnej terapii. Wyd. 17. Warszawa. SplitTrading Sp. z o.o. 2005.
- Ramachander G., Williams F.D., Emele J.F. Determination of dextrorphan in plasma and evaluation of bioavailability of dextromethorphan hydrobromide in humans. *J. Pharm. Sci.* 1977, Tom 66, 1047-1048.
- Capon D.A., Bochner F., Kerry N. i wsp.: The influence of CYP2D6 polymorphism and quinidine on the deposition and antitussive effect of dextromethorphan in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996, Tom 60, 295-307.
- Kupfer A., Schmid B., Pfaff G. Pharmacogenetics of dextromethorphan O-methylation in man. *Xenobiotica.* 1986, Tom 16, 421-433.
- Barnhart J.W.: The urinary excretion of dextromethorphan and three metabolites in dogs and humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1980, Tom 55, 43-48.
- 17th report of WHO Expert Committee on Drug Dependence. Technical Report Service WHO no. 437. 1970.
- Holtzman S.G. Discriminative stimulus effects of dextromethorphan in the rat. *Psychopharmacology.* 1994, Tom 116, 249-254.
- Kamei J.: Role of opioidergic and serotonergic mechanisms in cough and antitussives. *Pulm. Pharmacol.* 1996, Tom 9, 349-356.
- Craviso G.L., Musachio J.M. High affinity binding of the antitussive dextromethorphan to guinea pig brain. *Eur. J. Pharmacol.* 1980, Tom 65, s. 451-453.
- Reichle C., Friebe H.: II – Zur Hemmung des Hustenreflexes durch zentral angeifende Arzneimittel [Inhibition of cough reflex by drugs acting on the central nervous system. II.]. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 1955, Tom 226, 558-562.
- Gaginella T.S., Bertko J., Kachur J.F.: Effects of dextromethorphan and levomethorphan on gastric emptying and intestinal transit in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, Tom 240, 388-391.
- Dematteis M., Lallement G., Mallaret M.: Dextromethorphan and dextrorphan in rats: common antitussives – different behavioural profiles. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1998, Tom 12, 526-537.
- Jahng J.W., Zhang T.Y., Lee S. i wsp.: Effects of dextromethorphan on nocturnal behaviour and brain c-Fos expression in adolescent rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2001, Tom 431, 47-52.
- Glick S.D., Maisonneuve I.M., Dickinson H.A., Kitchen B.A. Comparative effects of dextromethorphan and dextrorphan on morphine, methamphetamine, and nicotine self-administration in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2001, Tom 422, 87-90.
- Weinbroum A.A., Rudick V., Paret G. i wsp.: The role of dextromethorphan in pain control. *Can. J. Anaesth.* 2000, Tom 47, 585-596.
- Carpenter C.L., Marks S.S., Watson D.L. i wsp.: Dextromethorphan and dextrorphan as calcium channel antagonists. *Brain Res.* 1988, Tom 439, 372-375.
- Dodman N.H., Shuster L., Nesbitt G. i wsp.: The use of dextromethorphan to treat repetitive self-directed scratching, biting or chewing in dogs with allergic dermatitis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2004, Tom 27, 99-104.
- Rendon R.A., Shuster L., Dodan N.H.: The effect of the NMDA receptor blocker, dextromethorphan, on cribbing in horses. *Pharm. Biochem. Beh.* 2001, Tom 68, 49-51.
- Welch L., Sovner R.: The treatment of a chronic organic mental disorder with dextromethorphan in a man with severe mental retardation. *Br. J. Psychiatry.* 1992, Tom 161, 118-120.
- Aviado D.M., Bianchi A., Drimal J.: Antitussive drugs. II. Bronchopulmonary effects of dextromethorphan and doxylamine. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1975, Tom 216, 216-224.
- Inan S., Tallarida R.J.: Morphine potentiates dextromethorphan-induced vasodilation in rat superior mesenteric artery. *Eur. J. Pharmacol.* 2004, Tom 486, 61-65.
- Huang E.Y., Liu T., Tao P.: Co-administration of dextromethorphan with morphine attenuates morphine rewarding effect and related dopamine releases at the nucleus accumbens. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2003, Tom 368, 386-392.
- Tao P.L., Yeh G.C., Su C.H., Wu Y.H. Co-administration of dextromethorphan during pregnancy and throughout lactation significantly decreases the adverse effects associated with chronic morphine administration in rat offspring. *Life Sci.* 2001, Tom 69, 2439-2450.
- Yeh G.C., Tao P.L., Chen J.Y.R. i wsp.: Dextromethorphan attenuates morphine withdrawal syndrome in neonatal rats passively exposed to morphine. *Eur. J. Pharmacol.* 2002, Tom 453, 197-202.
- Steinmiller C.L., Maisonneuve I.M., Glick S.D.: Effects of dextromethorphan on dopamine release in the nucleus accumbens: Interactions with morphine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003, Tom 74, 803-810.
- Dickenson A.H., Sullivan A.F., Stanfa L.C. i wsp.: Dextromethorphan and levorphanol on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. *Neuropharmacol.* 1991, Tom 30, 303-310.
- Baker A.K., Hoffmann V.L.H., Meert T.F.: Dextromethorphan and ketamine potentiate the antinociceptive effects of mi- but not sigma- or kappa-opioid agonists in a mouse of acute pain. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002, Tom 74, 73-86.
- Hoffmann V.L.H., Vereyen K.M., Adriaensens H.F. i wsp.: Effects of NMDA receptor antagonists on opioid-induced respiratory depression and acute antinociception in rats. *Pharm. Biochem. Beh.* 2003, Tom 74, s. 933-941.
- Price D.D., Mao J.M., Lu J. i wsp.: Effects of the combined oral administration of NSAIDs and dextromethorphan on behavioural symptoms indicative of arthritic pain in rats. *Pain.* 1996, Tom 68, 119-127.
- Zanjanian M.H.: Expectorants and antitussive agents: are the helpful? *Ann. Allergy.* 1980, Tom 44, 290-295.
- Musacchio J.M., Klein M., Canoll P.D.: Dextromethorphan and sigma ligands: common sites but diverse effects. *Life Sci.* 1989, Tom 45, 1721-1732.



39. Zhang Y., Britto M.R., Valderhaug K.L. i wsp.: Dextromethorphan: Enhancing its systemic availability by way of low-dose quinidine-mediated inhibition of cytochrome P402D6. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992, Tom 51, 647-655.
40. Plummer J.L., Tran K.D., Gourlay G.K.: Interaction between dextromethorphan and norepinephrine in rats. *Europ. J. Pain.* 1997, Tom 1, 191-196.
41. Jun J.H., Thorndike E.B., Schindler C.W.: Abuse liability and stimulant properties of dextromethorphan and diphenhydramine combinations in rats. *Psychopharm.* 2004, Tom 172, 277-282.
42. Bazire S.: MAOIs and narcotic analgesics. *Br. J. Psychiatry.* 1987, Tom 151, 701.
43. Harrison W.M., McGrath P.J., Steard J.W., Quitkin F. MAOIs and hypertensive crises: the role of OTC drugs. *J. Clin. Psychiatry.* 1989, Tom 50, 64-65.
44. Achamallah N.S.: Visual hallucinations after combining fluoxetine and dextromethorphan. *Am. J. Psychiatry.* 1992, Tom 149, 1406.
45. Ida H.: The nonnarcotic antitussive drug dextromethorphan: A review. *Clin. Therap.* 1997, Tom 19, 215-231.
46. Einarson A., Lyszkiewicz D., Koren G. The safety of dextromethorphan in pregnancy: results of controlled study. *Chest.* 2001, Tom 119, 466-469.
47. Aselton P., Jick H., Milunsky A. i wsp.: First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet. Gynecol.* 1985, Tom 65, 451-455.
48. Martinez-Frias M.L., Rodriguez-Pinilla E. Epidemiologic analysis of prenatal exposure to cough medicines containing dextromethorphan: no evidence of human teratogenicity. *Teratology.* 2001, Tom 63, 38-41.
49. Black R.A., Hill A.D.: Over-the-counter medications in pregnancy. *Am. Fam. Physician.* 2003, Tom 67, 2517-2524.
50. Committee of Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics.* 2001, Tom 108, 776-789.
51. Helfer J., Kim O.M. Psychoactive abuse potential of Robitussin-DM (letter). *Am. J. Psychiatry.* 1990, Tom 147, 672-673.
52. Dodds A., Revai E.: Toxic psychosis due to dextromethorphan. *Med. J. Aust.* 1967, Tom 2, 231.
53. Knowles S.R., Weber E.: Dextromethorphan anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998, Tom 102, 316-317.
54. Hinsberger A., Sharma V., Mazmanian D.: Cognitive deterioration from long-term abuse of dextromethorphan: a case report. *J. Psychiatry Neurosci.* 1994, Tom 19, 375-377.
55. Stubb S., Reitamo S. Fixed-drug eruption due to dextromethorphan (letter). *Arch. Dermatol.* 1990, Tom 126, 970-971.
56. Rammer L., Holmgren P., Sandler H. Fatal intoxication by dextromethorphan: a report of two cases. *Forensic Sci. Int.* 1988, Tom 37, 233-236.
57. McCarthy M.B.: Some less familiar drug abuse. *Med. J. Aust.* 1971, Tom 1078, 81.
58. Fleming P.N.: Dependence on dextromethorphan hydrobromide. *Br. Med. J. Clin. Res. Ed.* 1986, Tom 293, 597.
59. Degkwitz R.: Dextromethorphan (Romilar) as an intoxicating agent. *Nervenarzt.* 1964, Tom 35, 412-414.
60. Bornstein S., Czermak M., Postel J.: A case of intentional drug poisoning with dextromethorphan hydrobromide. *Ann. Med. Psychol.* 1968, Tom 1, 447-451.
61. Nordt S.P. "DXM": a new drug abuse? *Ann. Emerg. Med.* 1998, Tom 31, 794-795.
62. Orrel M.W., Campbell P.G.: Dependence on dextromethorphan hydrobromide. *Br. Med. J.* 1986, Tom 293, 1242-1243.
63. Price L.H., Lebel J.: Dextromethorphan-induced psychosis (letter). *Am. J. Psychiatr.* 2000, Tom 157, s. 304.