

Feliks Błaszczyk¹, Anna Orońska¹, Małgorzata Krajnik², Zbigniew Żylicz^{2, 3}

¹Poradnia Medycyny Paliatywnej, Hospicjum Domowe, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

²Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy

³Hospice in the Weald, Pembury, Tunbridge Wells, Wielka Brytania

Działanie fluwoksaminy na męczący, suchy kaszel w przebiegu chorób nowotworowych

Fluvoxamine efficacy in severe, dry cough in neoplastic diseases

Streszczenie

Wstęp. Suchy kaszel może komplikować przebieg wielu schorzeń, takich jak przewlekłe, swoiste i nieswoiste choroby płuc, choroby nowotworowe i inne. Niedawno zasugerowano, że paroksetyna, lek przeciwdepresyjny, może bardzo skutecznie hamować suchy kaszel, nie wstrzymując odksztuszenia. Celem niniejszego badania było stwierdzenie, czy działanie to jest specyficzne dla paroksetyny, czy dotyczy również innych leków z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny.

Materiał i metody. W badaniu uczestniczyło 6 chorych z suchym kaszlem, u których zastosowano leczenie fluoksetyną.

Wyniki. Stwierdzono, że fluwoksamina zastosowana w dawce 50 mg na dobę hamowała kaszel u 6 chorych z suchym kaszlem. Całkowity efekt przeciwkaszlowy zanotowano tylko pierwszego dnia. W całym okresie obserwacji nasilenie kaszlu było o połowę mniejsze w porównaniu ze stanem sprzed leczenia.

Wnioski. Nie wiadomo, czy częściowe działanie spowodowane było zbyt małą dawką fluoksetyny, czy słabszym od paroksetyny działaniem leku.

Słowa kluczowe: fluwoksamina, suchy kaszel, hamowanie kaszlu, efekt przeciwkaszlowy

Abstract

Introduction. Dry cough may complicate many specific and non specific lung diseases including malignancies. Recently it was suggested that paroxetine, drug known for its antidepressive properties, can effectively inhibit dry cough without affecting expectoration. The aim of this study was to confirm or reject the notion that this effect is specific to paroxetine or it can be extended to the whole group of specific serotonin reuptake inhibitors.

Material and methods. Fluvoxamine 50 mg o.d. was administered to 6 patients who were suffering dry cough.

Results. Cough inhibition was seen in all 6 patients, but it was full only in the first day. Later on, during the follow up, cough intensity was about half the intensity from before the treatment.

Conclusion. It is not known whether the drug is truly weaker than paroxetine or its dose was too low.

Key words: fluvoxamine, dry cough, cough inhibition, antitussive effect

Adres do korespondencji: dr med. Zbigniew Żylicz, prof. UMK
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej UMK w Toruniu, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy
e-mail: ben.zylicz@hospiceintheweald.org.uk



Polska Medycyna Paliatywna 2005, 4, 1, 17–20
Copyright © 2005 Via Medica, ISSN 1644–115X

Wstęp

Suchy kaszel może komplikować przebieg wielu schorzeń, takich jak przewlekłe, swoiste i nieswoiste choroby płuc, choroby nowotworowe i inne. Kaszel produktywny jest fizjologicznie ważnym sposobem usuwania z dróg oddechowych śluzu i zanieczyszczeń, natomiast suchy kaszel nie ma takiego działania. Hamowanie kaszlu produktywnego może doprowadzić do zalegania płwociny w drzewie oskrzelowym i do zapalenia płuc, podczas gdy hamowanie suchego kaszlu zwykle powoduje poprawę ogólnego stanu chorego, a także jego jakość życia. Niestety, znane do tej pory leki przeciwkaszlowe mają działanie ogólne, wpływają zarówno na kaszel suchy, jak i produktywny.

Przyczyną suchego kaszlu może być proces zachodzący na obwodzie, w drogach oddechowych (np. zapalenie oskrzeli), ale także centralnie (mechanizm neurogeny). Może dojść do centralnego utrwalenia impulsów obwodowych, co spowoduje przewlekłe obniżenie progu kaszlowego i utrwalenie kaszlu, nawet jeżeli stan zapalny w drogach oddechowych będzie mniejszy [1].

Ból, świąd, kaszel oraz prawdopodobnie wiele innych podobnych procesów fizjologicznych mających swój początek na obwodzie (drogi wstępujące) to procesy kontrolowane przez centralne mechanizmy inhibicyjne (drogi zstępujące), co najlepiej udokumentowano w przypadku bólu. Zwiększone działanie endogennych opioidów (tonus opioidergiczny) powoduje zmniejszenie odczuwania bólu. Natomiast podwyższony tonus opioidergiczny w niektórych przypadkach może odpowiadać za obniżenie progu odczuwania świądu [2], a także kaszlu [3–5]. W tych procesach modulacyjnych (mechanizm neurogeny) biorą udział zarówno serotonina, jak i kwas gammaaminomasłowy (GABA, *gamma-amino butyric acid*). Te neurotransmitery są odpowiedzialne za przeciwwagę w stosunku do endogennych opioidów.

Podwyższenie stężenia serotoniny w mózgu kota powoduje zahamowanie odruchu kaszlu [6]. Wśród receptorów serotoninowych związanych z modulacją odruchu kaszlu najważniejsze są receptory 5HT_{1A} [7]. Zahamowanie zwrotnego wychwytu serotoniny przez synapsy w centralnym ośrodku nerwowym może właśnie spowodować podwyższenie stężenia serotoniny i zwiększenie stymulacji receptorów 5HT_{1A}. Po pewnym czasie może dojść do adaptacji receptorów (*down-regulation, desensitisation*), co może osłabiać działanie tych leków.

Niedawno autorzy niniejszej pracy opisali zjawisko hamowania suchego kaszlu przez paroksetynę, silnego selektywnego inhibitora zwrotnego wychwy-

tu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) [8]. Interesująca była obserwacja, że paroksetyna hamowała selektywnie tylko kaszel suchy. Leki z grupy SSRI działają nie tylko na wychwyt zwrotny serotoniny, ale także na wiele innych neurotransmiterów, takich jak adrenalina, dopamina i inne (tab. 1). W niniejszym badaniu autorzy, wykorzystując protokół zastosowany w przypadku paroksetyny, próbowali ocenić, czy fluwoksamina może hamować suchy kaszel. Fluwoksamina 18-krotnie słabiej działała na transporter serotoninowy, 32-krotnie — na transporter noradrenalinowy, a także 18-krotnie — na transporter dopaminowy [9]. Jest więc lekiem słabiej działającym i teoretycznie może powodować inne niż paroksetyna działania niepożądane. Celem badania było sprawdzenie, czy hamowanie suchego kaszlu w wyniku stosowania paroksetyny jest działaniem specyficznym dla tego leku, czy też działanie przeciwkaszlowe dotyczy również innych leków z tej samej grupy.

Materiał i metody

W badaniu uczestniczyli chorzy z przewlekłym, suchym kaszlem, trwającym ponad 2 tygodnie, przyjęci na oddział Opieki Paliatywnej. Było to badanie pilotażowe. Pacjenci wyrażali zgodę na uczestnictwo w nim na piśmie. Do badania włączono 6 pacjentów. U 4 chorych rozpoznano raka oskrzela, u 2 pacjentów stwierdzono przerzuty do płuc z innych guzów pierwotnych (tab. 2). Pacjentów zakwalifikowanych do badania wcześniej leczono przeciwkaszlowo kodeiną i/lub morfiną. We wszystkich przypadkach leczenie było nieskuteczne. Intensywność kaszlu oznaczano przed podaniem fluwoksaminy, jeden dzień po zastosowaniu leku, a następnie co tydzień w skali NRS (*numeric rating scale*), w której 0 oznaczało całkowity brak kaszlu, a 10 — oceniany przez pacjenta jako najdokuczliwszy z możliwych. Fluwoksaminę podawano raz dziennie w dawce 50 mg. Chorych leczono dopóki utrzymywał się efekt przeciwkaszlowy.

Charakterystykę chorych oraz rozpoznania przedstawiono w tabeli 2.

Wyniki

U 6 pacjentów zakwalifikowanych do badania stwierdzono bardzo silny kaszel. Średnia wartość NRS wynosiła 8,33, mediana — 8,0; zakres — 6–10. Już po podaniu pierwszej dawki fluwoksaminy u wszystkich pacjentów doszło do całkowitego zahamowania kaszlu (NRS = 0). Żaden z chorych nie zgłosił działań niepożądanych, takich jak nudności

Tabela 1. Blokada transportu i receptorów monoamin przez poszczególne leki z grupy SSRI [9]

Table 1. Antidepressant blockade of monoamine transporters and receptors in human brain [9]

Leki przeciwdepresyjne	Hamowanie transportu serotoniny	Hamowanie transportu noradrenaliny	Selektywność inhibicji wychwyty zwrotnego serotoniny/noradrenaliny	Hamowanie transportu dopaminy	Blokada receptora α_1 -adrenergicznego	Blokada receptora dopaminergicznego D ₂	Blokada receptora histaminowego H ₁	Blokada receptora muskarzynowego	Blokada receptora serotonowego 5-HT _{2A}
Paroksetyna	800	2,5	320	0,2	0,029	0,0031	0,0045	0,93	0,0053
Fluoksetyna	120	0,41	300	0,028	0,017	0,0083	0,016	0,05	0,48
Sertralina	340	0,24	1400	4	0,27	0,0094	0,0041	0,16	0,01
Fluwoksamina	45	0,077	580	0,011	0,013	0	0,00092	0,0042	0,018
Citalopram	90	0,025	3500	0,0036	0,053	0	0,21	0,045	0,042
Klomipramina	360	2,7	140	0,045	2,6	0,53	3,2	2,7	3,7
Imipramina	70	2,7	27	0,012	1,1	0,05	9,1	1,1	1,2
Amitriptylina	23	2,9	8	0,031	3,7	0,1	91	5,6	3,4
Dezypramina	5,7	120	0,05	0,031	0,77	0,0303	0,91	0,5	0,36
Amoksapina	1,7	6,2	0,27	0,023	2	5,6	4	0,1	97
Doksepina	1,5	3,4	0,43	0,0082	4,2	0,042	420	1,2	4
Wenlafaksyna	11	0,094	120	0,011	0	0	0	0	0
Reboksetyna	1,7	14	0,12		0,0084	0,025	0,32	0,015	0,016
Nefazodon	0,5	0,28	2	0,28	3,9	0,11	4,7	0,0091	30
Mirtazapina	0,001	0,021	0,05	0,001	0,02	0,01	700	0,15	6,1
Bupropion	0,11	0,0019	5,8	0,19	0,022	0	0,015	0,0021	0,0011

i wymioty. Natomiast wszyscy pacjenci odczuwali senność — część z nich zasnęła nawet na 24 godziny. Można ich było jednak obudzić, a stan ich świadomości nie był zaburzony. Chorzy wskazywali tylko na zmęczenie i senność, a po „odespaniu” mogli normalnie funkcjonować. Kaszel powrócił u wszystkich pacjentów, ale jego intensywność była przez cały okres obserwacji o około połowę mniejsza (średnia NRS — 3,86, mediana — 3,6, zakres — 2,9–6). Stan ten utrzymywał się przez cały okres obserwacji (najczęściej do śmierci chorego) — średnio 46 dni, mediana 30 dni, zakres 6–90 dni.

Dyskusja

Zastosowanie fluwoksaminy, podobnie jak paroksetyny, może zahamować odruch kaszlowy, nawet uwzględniając teoretycznie słabsze działanie tego leku. Klinicznie działanie fluwoksaminy, podanej w dawce 50 mg na dobę, jest słabsze od działania paroksetyny zastosowanej w dawce 20 mg na dobę. Po zastosowaniu paroksetyny kaszel zupełnie ustępował u większości leczonych chorych, chociaż w tym badaniu okres obserwacji był bardzo krótki i niezbyt dobrze opisany [8]. Po pierwszej dobie podawania działanie przeciwkaszlowe fluwoksaminy było podobne do działania paroksetyny, ale nastę-

nego dnia kaszel powracał. Intensywność kaszlu była jednak o połowę mniejsza niż na początku. Protokół badania fluwoksaminy nie przewidywał zwiększania dawki, zatem nie wiadomo, czy lek działa słabiej, czy też podano go w zbyt małej dawce. Możliwa jest także szybka adaptacja receptorów serotoninowych, przez co działanie leku może być osłabione.

Dawka fluwoksaminy stosowana w leczeniu pacjentów ze schorzeniami psychicznymi zwykle wynosi 100 mg dziennie. W niniejszym badaniu dawka fluwoksaminy była mała, co wiązało się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, które mogły być inne i o innym natężeniu niż wskazywane w badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów ze schorzeniami psychicznymi.

Zastosowanie paroksetyny, podobnie jak fluwoksaminy, powoduje senność w pierwszej dobie leczenia. Ponieważ tego działania niepożądanego nie stwierdzano w innych badaniach, w których podawano te leki [10], wydaje się uzasadnione przypuszczenie, że przewlekły suchy kaszel wywołuje stan zmęczenia. Nagłe ustąpienie kaszlu powoduje, że zmęczeni chorzy natychmiast zasypiają. Nie stwierdzono zaburzeń świadomości w okresie senności, a wszyscy chorzy po obudzeniu uznali, że czują się lepiej. Innym wyjaśnieniem tego zjawiska mogłaby być szybka adaptacja receptorów serotoninowych.

Tabela 2. Charakterystyka badanych pacjentów

Table 2. Characteristics of patients

Przy- pa- dek	Wiek	Płeć	Rozpoznanie	Prawdopodobny mechanizm powsta- wania kaszlu	Czas występo- wania kaszlu	Rodzaj i dawka opioиду	Czas leczenia	Senność po I dawce w go- dzinach
1	68	Kobieta	Rak esicy z prze- rzutami do płuc, wątroby, nadnerczy i węzłów chłonnych zewnętrz- otrzewnowych	Podrażnienie recep- torów włókien C wdychanym powietrzem oraz drażnienie ciałem obcym (guzy przerzu- towe w płucu)	5 miesięcy	Kodeina 2 × 20 mg + 40 mg na noc, morfina SR 2 × 60 mg	30 dni	24
2	76	Kobieta	Rak płuca prawego. Stan po radioterapii 30 Gy/10 frakcji	Rozrost guza w oskrzeli, podrażnienie recep- torów włókien C również wdychanym powietrzem	8 miesięcy	Kodeina 3 × 20 mg, morfina SR 2 × 30 mg	90 dni	18
3	45	Mężczyzna	Rak płuca prawego z przerzutami do mózgu	Duszność, pobudzenie, <i>tachypnoe</i> , podraż- nienie receptorów włókien C wdychanym powietrzem	1 miesiąc	Kodeina 3 × 20 (mg), morfina (1% roztwór wodny) 4 × 20–30 mg	6 dni	72
4	61	Mężczyzna	Rak płuca prawego. Drenaż opłucnej z powodu ropnia kikuta	Ocieranie rurki drenowej o opłucną	2 miesięcy	Kodeina 3 × 20 mg	30 dni	24
5	72	Mężczyzna	Rak płuca prawego. Stan po lobektomii górnej prawostronnej	Duszność wysiłkowa, podrażnienie recep- torów włókien C wdychanym powietrzem	3 miesiące	Kodeina 3 × 20 mg, morfina 2 × 60 mg	30 dni	24
6	80	Mężczyzna	Przerzuty do płuc. Ognisko pierwotne nieznane	Podrażnienie recep- torów włókien C wdychanym powietrzem	5 miesięcy	Thiocolodin 3 × 20 (mg), morfina (1% roztwór wodny) 4 × 30–40 mg	60 dni	24

Wnioski

W niniejszym badaniu autorzy starali się ujednolicić populację chorych poddanych leczeniu fluwoksaminą, dlatego wszyscy pacjenci skarżyli się tylko na suchy kaszel. Nie wiadomo, czy zastosowanie fluwoksaminy, podobnie jak paroksetyny, wybiórczo hamuje kaszel suchy, nie wstrzymując odksztuszania.

Wyniki badania potwierdzają jednak ciekawe wnioski, uzyskane w poprzednim badaniu, w którym wykorzystano paroksetynę. Wydaje się, że działanie przeciwkaszlowe nie dotyczy wyłącznie paroksetyny. W celu dokładnego określenia przydatności leków z grupy SSRI w leczeniu chorych z suchym kaszlem należy przeprowadzić badania randomizowane i kontrolowane placebo. Ponieważ oprócz senności nie stwierdzono żadnego działania niepożądanego fluwoksaminy, w kolejnym kontrolowanym badaniu dawkę tego leku należy zwiększyć.

Piśmiennictwo

1. Hadjikitis S., Wiles C.M., Eccles R. Cough in motor neuron disease: a review of mechanisms. *QJM* 1999; 92: 487–94.
2. Jones E.A., Bergasa N.V. The pruritus of cholestasis. *Hepatology* 1999; 29: 1003–1006.
3. Ananthanarayan C. Tussive effect of fentanyl. *Anaesthesia* 1990; 45: 595.
4. Bohrer H., Fleischer F., Werning P. Tussive effect of a fentanyl bolus administered through a central venous catheter. *Anaesthesia* 1990; 45: 18–21.
5. Kakigi R. Diffuse noxious inhibitory control. Reappraisal by pain-related somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation. *J. Neurol. Sci.* 1994; 125: 198–205.
6. Kamei J., Hosokawa T., Yanaura S., Hukuhara T. Involvement of central serotonergic mechanisms in the cough reflex. *Jpn. J. Pharmacol.* 1986; 42: 531–538.
7. Kamei J., Mori T., Igarashi H., Kasuya Y. Effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin, a selective agonist of 5-HT_{1A} receptors, on the cough reflex in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 203: 253–258.
8. Zyllicz Z., Krajnik M. What has dry cough in common with pruritus? Treatment of dry cough with paroxetine. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 27: 180–184.
9. Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin. Proc.* 2001; 76: 511–527.
10. Spigset O. Adverse reactions of selective serotonin reuptake inhibitors: reports from a spontaneous reporting system. *Drug Saf.* 1999; 20: 277–287.