

Gastrointestinal transiti hızlandıran ilaçlar

Doç. Dr. Bülent SIVRI

Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara



Dr. Bülent SIVRI

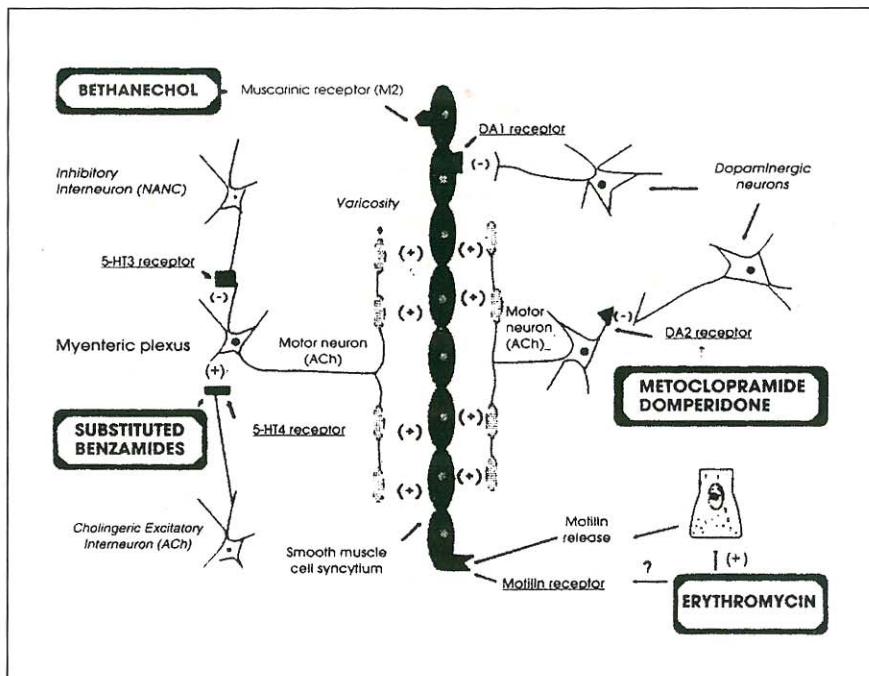
Gastrointestinal sistem fonksiyonel hastalıkları oldukça yaygın görürlürler. Milyonlarca insanın yaşam kalitesini etkilemenin yanı sıra, sağlık harcamalarının da önemli bir kısmını oluştururlar. Motilite bozuklukları da, gastrointestinal sistemi etkileyip, karın ağrısı, bulantı, kusma, iştahsızlık ve diğer semptomlara yol açarlar.

Gastrointestinal transitteki gecikmenin fizyolojik esasları henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Transitteki gecikme, kontraksiyon kuvvetindeki azalmaya ve/veya kontraksiyonların sayısındaki azalmaya bağlı olabilir. Bunun yanı sıra non-propulsif kontraksiyon dalgaların frekansındaki artış ya da sindirim sisteminde oluşan kontraksiyonların koordinasyonundaki bozuklukta transitteki gecik-

meden sorumlu olabilir.

Gastrointestinal sistem boyunca motiliteyi uyararak transiti hızlandıran ajanlar "Prokinetik Ajanlar" olarak adlandırılırlar. Bu grup ilaçlar pek çok değişik mekanizmalar üzerinden etki gösterirler (Şekil-1). Transit peristaltizmi uyararak ya da bir segmentteki kontraksiyonları inhibe ederek hızlandırılabilir. Ayrıca gastroduodenal kontraktıl aktivitetenin koordine edilmesi ve düzenlenmesi ilede yine transit hızlandırılabilir, ancak bu sırada pilorik sfinkterin artmış kontraktilitesinin engelleyici rolünün olacağı da düşünülmelidir. Son bir teoriye göre de, yavaş dalga (slow-wave) fonksiyonlarındaki artışla transit hızlandırılabilir. Ancak halihazırda böyle bir etki oluşturacak ajan henüz bilinmemektedir.

Serotonerjik nöronlar, kontraktilite ve gevşeme arasındaki dengeyi düzenleyerek, normal peristaltik aktivitede önemli bir role sahiptirler. Prokinetik ajanların, bu dengeyi etkileyerek, lumen içindeki maddelerin transitinin hızlanması sağlarlar. Lumen içeriğinin transitini hızlandıran her ilaç bu gruba dahil edilir. Bir ajan kontraktiliteyi artırdığı halde, lumen içeriğinin transitini hızlandırmıyor ise, prokinetik olarak adlandırılabilir. Prokinetik ajanların kontrendike olduğu durumlar ise: (1) Gastrointestinal sistem kanamaları, (2) Mekanik tikanmalar ve (3) Perforasyondur. Prokinetik ajanların değişik tipleri ve özellenmiş etki mekanizmaları Tablo 1'de görülmektedir.



Şekil 1. Prokinetik ajanlar ve muhtemel etki mekanizmları

Kolinerjik Agonistler

Betanekol

Benzamid Türevleri

Metoklopramid

Sisaprid

Renzaprid

Zakoprid

BRL 24924

Antidopaminerjikler

Metoklopramid

Domperidon

Makrolidler

Eritromisin

EM 523

EM 523L

Gonadotropin-Releasing Hormon

(GRH) Analoğu

Leuprolid asetat

Somatostatin

Octreotide

Şekil 1. Prokinetik ajanlar ve muhtemel etki mekanizmları

SPESİFİK PROKİNETİK AJANLAR VE ETKİ MEKAİZMALARI

DİREK KOLİNERJİK AGONİSTLER

Betanekol, kolin'in bir esterleşmiş türevidir ve nikotinik reseptörler üzerinde çok az etkisi varken, muskarinik reseptörleri uyararak asıl etkisini gösterir. En çok reçete edilen kolinerjik agonistdir. Betanekol, alt özofagus sfinkteri de dahil olmak üzere tüm gastrointestinal sisteme kontraksiyonların amplitüdünü artırır. Son çalışmalar kontraksiyonların koordinasyonu, mide boşalmasının hızlanması ve ince barsak transit zamanı üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir. Bu nedenle bazı araştırmacılar artık bir prokinetik ajan olarak kabul edilemeyeceğini iddia etmektedirler.

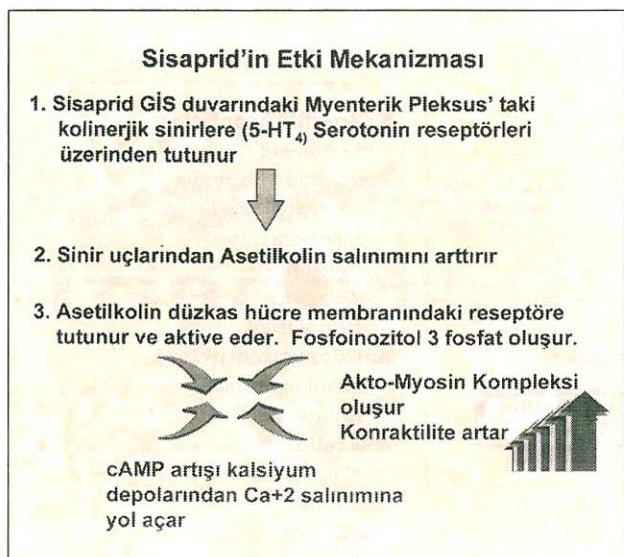
Serotonerjik lifler ve relaksasyon mekanizmalarının normal olduğu, buna karşılık gastrointestinal sistem duvarındaki sirküler kaslarda kolinerjik stimülusun yetersiz olduğu hipotezi ile kullanılması önerilmektedir. Kontraktile aktivitedeki yetersizlik, intraluminal içeriğin ileri doğru itilmesinde bir zayıflı-

te yol açmaktadır ve bu durum dışardan kolinerjik ajanların verilmesiyle düzelmektedir. Burada fizyolojik denge görüşü çok önemlidir. Aşırı miktarda asetilkolin ya da betanekol kullanılması da kontraktilitede aşırı bir artışa yol açarak, aboral yöndeki transitte bir gecikmeye yol açabilir.

Betanekol kullanan hastaların % 10 - 15'inde parasempatik tonus artmasına bağlı yan etkiler görülebilir. Bunlar arasında abdominal krampolar, diare, tükürük salgılanmasında artış, yüzde kızarma, bradikardi, bulanık görme, yorgunluk, idrar yapma sıklığında artış ve bronkospazm yer almıştır.

BENZAMİD TÜREVİ PROKİNETİKLER

Paraamino-benzoik asid türevleri olan, benzamid türevleri, gerçek prokinetik ajanların ilk grubudur. Uzunca bir süredir tüm dünyada kullanılan Metoklopramid, tam olarak anlaşılamamış kompleks bir mekanizma üzerinden etkisini gösterir. Metoklopramide bağlı yan etkiler nedeniyle, çalışmalar yeni benzamid türevlerinin geliştirilmesi yönüne kaydı-



Şekil 2. Sisaprid'in etki mekanizmaları

rilmiş ve bu çalışmaların bir ürünü olarak ta, şu anda yaygın olarak kullanılan ve üzerinde çok yapılan Sisaprid geliştirilmiştir. Diğer benzamid türevleri arasında yer alan, zekaproid, renzaprid, BRL 24924 gibi ilaçlar da bir süre sonra yaygın olarak kullanılmıştır.

Sisaprid

Sisaprid hem invivo hem de invitro olarak, kolinerjik sinirleri indirekt olarak stimülere ederek, gastrointestinal motilitiyi uyarır ve antroduodenal koordinasyonu artırır. Bu stimulasyon enretik nöronlardan acetylkolin salınımına neden olur. Bu etki antikolinerjikler ve tetradotoksin ile antagonize edilebilir.

Sisapridin indirek stimule edici etkisi Tonini ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Kobay ilemündeki S-tipi enterik nöronların elektro stimülasyonu sonucu ortaya çıkan hızlı nikotinik uyarıcı postsynaptik potensiyel (EPSPs) ortama sisaprid ilevesi ile artmaktadır. Bunla birlikte, sisapridin tek başına kullanıldığı durumlarda, adale hücresinde kontraksiyonu indüklememiği gibi, hücre membran potensiyelinde bir artışa yol açmaz. Bunu yanısıra sisaprid, iontopforezisle eksojen acetylkolin ilavesine de etki etmez. Bu nedenle, sisapridin kas hücresi üzerinde

Tablo 2. Sisaprid Kullanırken Dikkat Edilecek İlaç Etkileşimleri

- Makrolid antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin, troleandomisin) ve antifungal ilaçlarla birlikte (ketokonazol, flukonazol, mikonazol) alındığında sisaprid kan düzeyi yükselir ve EKG'de uzamış QT intervalleri görülür.
- Antikolinerjikler ile alınmamalıdır.
- Mide boşalması hızlanır ve mideden absorpsiyon azalırken, ince barsaklardan absorpsiyon artabilir (Benzodiazepinler, antikoagulanlar, paracetamol, H2 blokerler)

direk etkisi yoktur, fakat presinaptik bileskele etki eder ve endojen acetylkolin salınımını artırarak etkisini gösterir (Şekil-2).

Sisapridin indirek etkisi sadece tetradotoksin ya da atropin kullanımı ile değil, tip 4 serotonin (5-HT, 5-hidroksitriptamin) reseptör antagonistleri ile de bloke olur. Schuurkes ve arkadaşları, serotoninin etkisinin bu reseptör üzerinden olduğunu kobay ileum ve kolonunda yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir.

Sisaprid, antrak kontraksiyonlarının amplitüdünü artırarak ve antroduodenal koordinasyonu uyararak antroduodenal motilitiyi uyarır. Aynı etki metoklopramid ve domperidon ile de görülmür. Ancak bu iki dopamin antagonistinin aksine, yapılan çalışmalarla sisapridin dopamin reseptörlerine bağlandığını göstermek mümkün olmamıştır. Yeni benzamid türevleri ile yapılan çalışmalarla etkilerin sisapride benzer şekilde olduğunu göstermektedir.

Klinik çalışmalarda sisaprid kullanımının placebodan farklı olan en önemli yan etkisi defekasyon sayısındaki artıştır (% 2-3). Bu nın dışında, hiperprolaktinemii ya da distonik reaksiyonlar gibi antidopaminerjik yan etkiler gözlenmez. Kan beyin barierini geçmez. Sisaprid'in gastrointestinal sistem üzerindeki etkileri Şekil-3'te özetiştir. Ancak sisapridi kullanırken dikkat edilmesi gereken bazı ilaç etkileşimleri söz konusudur. Bunlar ile ilgili bilgiler Tablo-2'de görülmektedir.

Metoklopramid

Metoklopramid, hem periferal hemde santarlı dopamin reseptör antagonist etkisi vardır. Gastrointestinal sistemdeki etkisi, intrinsik kolinerjik nöronlardan asetilkolin salımının artması ile oluşmaktadır. İnsanlarda, atropin verilmesi mide ve alt özofagus sfinkterleri üzerindeki ilaç etkisini antagonize etmektedir. Şaşırtıcı olarak, klinik olarak sadece üst gastrointestinal sistem üzerine etkili olduğu kabul edilir iken, invitro çalışmalar kolonik düz kas hücreleri üzerinde de etkisi olduğunu göstermiştir.

ANTİDOPAMİNERJİKLER

Metoklopramid'in santral antidopaminerjik etkisi, apomorfine uyarılan bulantı-kusmanın metoklopramid kullanılarak durdurulması ile gösterilmiştir. Metoklopramid lateral retiküler formasyo'da ve 4. Ventrikül tabanında lokalize kemoreseptör trigger zonda yerlesik kusma merkezindeki reseptörleri antagonize eder. Sonuç olarak metoklopramid özellikle kemoterapi alan hastalarda kullanılabilecek etkili bir antiemetik ilaçtır. Ne yazık ki yan etki görülmeye sıklığı % 20-40 oranındadır. Santral antidopaminerjik etkisinin yanı sıra, tremor, akatizi, tardif diskinezî ve Parkinson'a benzer distonik reaksiyonlar gibi geniş bir spektrumu içerir ekstrapiramidal yan etkilere yol açar. Prolaktin'in aşırı salımı sonucu jinekomasti gelişebileceği de rapor edilmiştir.

Domperidon

Genel olarak dopaminin gastrointestinal sistem fonksiyonlarının kontrolündeki etkisi açıklık kazanmamıştır. Ancak bir inhibitör transmitter rolü olabileceği dair bazı bulgular mevcuttur. Domperidon bir benzimida-zol türevidir ve nöromusküler bileşkede daha çok asetilkolin salımına yol açarak, dopaminin üst gastrointestinal sistemdeki inhibitör etkisini antagonize eder. Sonuç dozla ilişkili olan bir antroduodenal koordinasyon stimülasyonudur. Domperidon kolinerjik aktivitesinin olmaması ve etkisinin atropin ile inhibe edilememesi nedeniyle diğer prokinetik ajanlardan ayırdedilir.



Şekil 3. Sisaprid'in GİS etkileri

Domperidon kan beyin barierini çok az miktarда geçebildiği için, etkisini primer olarak periferik dopamin antagonistı olarak gösterir. Santral dopamin reseptörlerini etkileyerek ısı ayarlama merkezi ve prolaktin salımı üzerinde etkisini gösterir. Ancak bu merkezler, kemoreseptör trigger zon içinde yanı kan beyin barieri dışında lokalizedir. Bu bölgedeki etkisi nedeniyle domperidon da tipki metoklopramid gibi iyi bir antiemetik etkiye sahiptir.

Yan etki görülmeye sıklığı % 5-7 olarak bildirilmiştir. Santral sinir sistemine geçişleri çok az miktarlarda olduğundan, distonik ve ekstrapiramidal semptomlar hastalarda nadiren görülür. Prolaktin seviyelerinde artışa yol açar ve kadın hastalarda galaktore ve yalancı gebelik gibi bulgulara yol açar. Erkeklerde jinekomasti nadiren görülür.

Ülkemizde sıkılıkla kullanılan Metoklopramid, Domperidon ve Sisapridin farmakokinetic özellikleri Tablo-3'te, bu ilaçların gastro-özofagial reflü hastlığındaki kullanımı ile ilgili bilgiler de Tablo-4'te özetlenmiştir.

MAKROLİD AJANLAR

1953 yılında kullanımına girişinden bu yana

Tablo 3. Metoklopramid, Domperidon ve Sisaprid'in farmakokinetik özellikleri

	T Max (dak)	Biyoyararlanum (%)	Metabolizma (KC ve/veya GİS duvarı)	Atılım
Metoklopramid	60-180	32-97	Kısmen	%80 idrar
Domperidon	15-75	13-17	Yoğun	% 31 idrar % 60 gayta
Sisaprid	60-120	40-50	Yoğun	% 50 idrar %50 gayta

eritromisin gastrointestinal yan etkileri dikkat çekmiştir. Bulantı, kusma, ishal oral veya iv olarak eritromisin kullanımını takiben görülebilir, genellikle lokal irritan etkiler sorumlu tutulmuştur. Köpeklerde, tavşanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar, eritromisin ve diğer makrolid grubu antibiyotklerin migrating myoelectric complex (MMC) olarak bilinen fazik kontraktıl aktiviteyi stimüle ettiklerini ve bu etkinin antibiyotik olarak gerekli etkin düzeyden daha az miktarlarda dahi ortaya çıktığını gösterdi.

Normal şartlarda, MMC aktivitesi klinik olarak açlık döneminde görülür. Genellikle mideden incebarsaklar ve ditale doğru ilerleyen ve lumen içindeki artıkları süpurecek bir kontraksiyon dalgası oluşturur.

Motilin 22 aminoasid içeren bir peptiddir ve köpeklerde yapılan çalışmalarla gösterildiği gibi vagal afferentlerdeki tip3 serotonin reseptörleri üzerinden etki göstererek MMC aktivitesini başlatır. Eritromisinde bu motilin reseptörlerini uyararak benzer motor aktivitenin ortaya çıkmasını sağlar.

MMC aktivitesi sadece açlıkta gözlenir ve köpeklerde yapılan çalışmalarla postprandial dönemde salgılanan hormonlar olarak bilinen gastrin ve kolesistokinin verilmesi eritromisinin bu etkisini bloke etmektedir. Ancak insanlardad toklukta dahi eritromisin etkisini göstermektedir. Bu nedenlerle makrolidlerin etki mekanizması insanlarda tam olarak anlaşılamamıştır.

Gonadotropin-Releasing Horman Analoğu

Mekanizması tam olarak anlaşılmamış ol-

makla birlikte bir gonadotropin releasing hormon analogu olan "leuprolide acetate" verilmesi, gastrointestinal motor fonksiyon bozukluklarına ait semptomları düzeltmektedir.

Somatostatin (SMS)

Son zamanlarda yapılmış çalışmalarla sklerodermalı hastalarda SMS'in intestinal transiti hızlandırdığını göstermiştir. Motilité bozukluğuna ait objektif bulgular mevcut hastalarda ise bir SMS analogu olan Octreotide kullanımı ağrı, bulantı - kusma gibi bulgularda belirgin düzelleme sağlamıştır.

SMS hormonların sekresyonunu ve nörotransmitterlerin nöronlardan salınımını inhibe eder. Skleroderma ve muhtemelen diğer gastrointestinal motor bozukluklardaki problem, aşırı uyarılmadan ziyade artmış inhibitör etki olmalıdır. Bu nedenle SMS etkisi bugüne dek bilinmeyen bir hormon ya da bir nörotransmitterin salınımını inhibisyonu olabilir.

YENİ İLAÇLAR

Serotonin (5-HT) Reseptörleri Üzerinden etkisini Gösteren İlaçlar

Serotonin reseptörleri üzerinden agonist ya da antagonist etki gösteren ilaçlar enaz 4 reseptör üzerinden etkilerini gösterirler (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄). Ondansetron, Granisetron ve Tropisetron tip3 serotonin reseptörleri üzerinden antagonistik etki gösterirler ve gastrik boşalmayı hızlandırırlar. Ayrıca bu grup ilaçlar, oro-çekal transit zamanını uzatarak kolonik transiti yavaşlatırlar,

Tablo 4. Prokinetik ajanların GÖR hastalığındaki kullanımı

	yarılanma ömrü (saat)	Özofagusta kontraktile	AÖS basıncı	Gastrik boşalma
Betanekol	1	artar		
Domperidon	4-6	artar		
Sisaprid	7-10	artar		
Domperidon	7.5		artar	artar

gastrokolik refleksi geciktirirler. Bu grup ilaçların 5-HT3 seviyesinde antagonistik etki gösterirken, 5-HT4 reseptörlerle agonistik etkileşim gösterdikleri bulunmuştur. Enterik sinir sisteminde bulunan kolinergic internöronlar ve motor nöronların reseptörlerindeki bu antagonistik ve agonistik etkileşim sonucu asetilkolin salınımı artar. İzerinde çalışmaların yoğun olarak devam ettiği bu grup ilaçlar arasında, Renzapride, Mosapride, Pancopride, BIMU-1, Zycopride yer alır.

Kolesistokinin antagonistleri

Düşük dozlarda kolesistokinin uygulaması, hem insan hemde hayvanlarda gastrointestinal motiliteyi inhibe etmektedir. Alt özofagus sfinkter basıncında bir azalmaya yol açar. Kolesistokinin uygulanması, pentagastrin ile uyarılmış A÷S basıncını da azaltır. Ekzojen kolesistokinin'in insanlarda mide boşalımını inhibe eden potent bir maddedir. Mide proksimalinde dilatasyona yol açarken, antropiloprik bölge kontraksiyonlarını uyarır. Bu nedenle mide boşalması gecikir. Periferik kolesistokinin reseptör antagonistleri (loksiglumid, MK-329) verildiğinde gastrik boşalma hızlanmaktadır.

Gerçekte kolesistokinin gastrointestinal transitte hem hızlanmaya hemde yavaşlamağa yol açmaktadır. Kolesistokinin, duodenu-

mun birinci kısmında motilite indeksini temel elektrik ritmin frekansını inhibe eder. Sfinkter Oddi'yi ise inhibe ederek gevşemesine yol açar.

Kolesistokinin bu etkisini iki tipte (CCK-A ve CCK-B) üzerinden gösterir. Gastrointestinal sistem etkilerinin çoğu CCK-A reseptörleri üzerinden olur.

Opiat antagonistleri

Sonuçlar halen tartışmalı olmakla beraber opiatların gastrointestinal sistem motilitesini etkilediğine dair veriler mevcuttur. Bir opiat antagonisti olan naloksan idiopatik gastroparezisli hastalarda gastrik boşalma zamanını hızlandırır.

Prostaglandin sentez inhibitörleri

Prostaglandin sentez inhibitörü olan indometazinin radyasyona bağlı özofajitlerin ve gastrik disritmilerin bazı formlarının tedavisinde kullanılabileceğine dair sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur.

α 2-Adrenoreseptör antagonistleri

α 2 reseptör agonisti, klonidin, antral ve duodenal motiliteyi baskılar ve idazoksan gibi bir α 2-reseptör antagonisti kullanıldığında bu etkiler ortadan kalkar. Ancak bu grup ilaçlarla çalışmalar halen devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Weisbort NW. In: Eds. Johnson LR. Gastrointestinal Physiology. Fifth edition. Mosby-Year Book inc., St. Louis, 1997, s:15-25.
2. Smout AJPM. Akkermans LMA. Normal and disturbed motility of the gastrointestinal tract. Wrightson Biomedical Publishing Ltd. GB, 1992.
3. Tonini M, Galligan JJ, North RA. Effects of cisapride on cholinergic neurotransmission and propulsive motility in the guinea pig ileum. *Gastroenterology* 1989; 96: 1257-64.
4. Schuurkes JAJ, van Neuten JM, van Daele PGH, et al. Motor stimulating properties of cisapride on isolated gastrointestinal preparation of the guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 234: 775-83.
5. Sarna SK, Ryan RP, Brandon A. erythromycin acts on presynaptic neurons to stimulate gastrointestinal motor activity. *Gastroenterology* 1991; 100: A490.
6. Reynolds JC. Prokinetic agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21(3): 567-96.
7. Fisher RS. Gastroesophageal Reflux Disease: Acute and chronic treatment. In: Eds. Champion MC, Orr WC. Evolving Concepts in Gastrointestinal Motility. Blackwell Science, Cornwall, 1996, s:64-86.
8. Champion MC. Treatment of gastroparesis. In: Eds. Champion MC, Orr WC. Evolving Concepts in Gastrointestinal Motility. Blackwell Science, Cornwall, 1996, s:108-47.
9. Maton P, Burton M. In: Eds. Paul Maton, Michael Burton. Clinician's Manual on Drug Interactions in Gastroenterology.. Life Science Communications Ltd, Milton Keynes UK, 1996.
10. Gould RJ, Fioravanti C, Cook FG, et al. A model of gastric emptying in cats shows solid emptying is promoted by MK-329, a CCK antagonist. *J of Nuclear Med* 1990; 31:1494-9.
11. Gregersen H, Kraglund K, Ritting S, et al. The effect of a new selective α_2 -adrenoreceptor antagonist, idazoxan, and the agonist, clonidine on fasting antroduodenal motility in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol and Therapeutics*, 1989; 3:435-43.
12. McCallum RW. Review of the current status of prokinetic agents in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 1008-16.
13. Narducci F, Basotti G, Granata MT, et al. Functional dyspepsia and chronic idiopathic gastric stasis. Role of endogenous opiates. *Arch Intern Med* 1986, 146:716-20.
14. Dubois A. Gastric dysrhythmias. Pathophysiologic and etiologic factors. *Mayo Clin Proceed*. 1989; 64:246-50.

"Adalet gücü bağımsız olmayan bir milletin, devlet halinde varlığı kabul olunamaz"

Atatürk 1920