

Antispazmodik İlaçlar

Halil KARA, Mustafa Tuğrul GÖKTAŞ

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

Antispazmodik ilaçlar, gastroenteroloji, üroloji, kadın doğum ve nöroloji gibi pek çok klinikte ve acil kliniklerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle irritabl barsak sendromu vakalarında en fazla reçete edilen bu grup ilaçlar üriner sistem ve safra yolları spazmlarında da sıklıkla başvuru alan ilaçlar arasında yerini almaktadır. Antispazmodikler; antikolinergikler, kalsiyum kanal blokörleri ve direkt düz kas gevşeticiler olmak üzere üç alt grupta incelenebilir.

A. ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR

Antispazmodikler içerisinde en çok tercih edilen grubu oluşturur. Bu grup içerisinde en çok kullanılanlar arasında propantelin bromür, disiklomin, atropin, hiyosiyamin ve simetropium (belladon alkaloidleri) bulunmaktadır (1).

Propantelin bromür

Kuvaterner amin türevi bir bileşiktir. Nikotinik ve muskarinik reseptörleri bloke ederek etkisini gösterir. Yüksek dozlarda gangliyon blokajı yapar. Aşırı terleme, mide-barsak-safra spazmı ve irritabl barsak sendromunda tercih edilen bir ilaçtır (2). Ayrıca nörojenik mesane ve enürezis nokturna tedavisinde de kullanılır. Hidrolize uğrayarak inaktif metabolitlerine çevrilerek vücuttan uzaklaştırılır (3). Glokom, obstrüktif üropati, gastrointestinal sistemin obstrüktif durumlarında ve myastenia gravis hastalarında kontrendikedir. Yaşlılarda,

karaciğer-böbrek rahatsızlıklarında ve ilaç-ilaç etkileşimleri durumunda dikkatli kullanılması gerekmektedir. Plazma, digoksin düzeyini artırdığı, fenotiyazin düzeyini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4). Ayrıca büyüme hormonu düzeyini azalttığı yönünde bildirimler vardır (5). Propantelin bromür'ün yan etkileri arasında; taşikardi, anafaksi, ürtiker, ağız kuruluğu, mide bulantısı, üriner retansiyon ve impotans yer almaktadır.

Disiklomin

Tersiyer amin türevi bir ilaçtır. Muskarinik reseptörleri bloke ederek intestinal kasılmaları engeller (6). Terapötik dozlarda gastrointestinal sistem, üreter ve uterus spazmlarını azaltır. Özellikle irritabl barsak sendromunda kullanılmaktadır (7). Antiasit ilaç kullanımı disiklomin emilimini azaltmaktadır (8). Bu nedenle birlikte kullanılmamalıdır. Apne yan etkisi sebebiyle 6 aydan küçük çocuklarda önerilmemektedir.

Belladon alkaloidleri

Bu grup içerisinde atropin, hiyosiyamin ve simetropium yer alır. Bu alkaloidler belladon (*Atropa belladonna*) bitkisinden elde edilirler. Atropin, yapı olarak tersiyer amin türevidir. Oral olarak alındığında mide-barsak kanalından tamamiyle absorbe olur ve etkisi 1 saat içinde başlayarak 3-4 saat kadar sürer. Atropin'in bir kısmı karaciğerde esterazlar tarafından metabolize olurken bir kısmı da değişmeden idrarla atılır. Antikolinergik etkisini muskarinik reseptör üzerinden gösteren

atropin, mide, barsak, tükürük bezleri ve idrar yollarında asetilkolinin etkisini antagonize eder ve böylece antispazmodik olarak irritabl barsak sendromu, peptik ülser tedavisinde ilk kullanıma giren öncü ilaçlardandır (9). Atropin, tükürük, mide ve pankreas gibi pek çok organın salgısını da azaltır. Hiyosiyamin, Atropa belladonna'dan elde edilen bir alkaloid olup antikolinergik ve antispazmodik etkilidir. Ağızda kuruma, mide asid salgısında azalma, idrar retansiyonu ve midriyazise sebep olurlar.

B. KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Damar düz kas hücrelerine Ca^{++} iyon girişini engelleyerek gevşemeye neden olurlar. Pek çok sistem üzerinde etkileri bulunmaktadır. Gastrointestinal sistem üzerinde gastrokolik refleksi azaltmaktadır. Özellikle kalp hastalıklarında da kullanılmakta olup irritabl barsak sendromunda etkili oldukları ileri sürülmüşse de çoğu bu amaç ile kullanılmazlar. Bu grup içerisinde pinaveryum bromür, alverin sitrat ve otilyonum bromür yer almaktadır (10).

Pinaveryum bromür

Antispazmodik etki gösteren L-tipi Ca kanal blokörüdür (10). İrritabl barsak sendromunun semptomlarını azalttığı ve yaşam kalitesini düzelttiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11). Anksiyete hastalarında tandospiron ile birlikte kullanılabilirliği bildirilmiştir (12). 2014 yılında Tak ve arkadaşları tarafından ilginç bir vaka takdimi sunulmuştur. Bu vaka takdiminde hipertansiyon, majör depresif bozukluk ve gastroözofageal reflü hastalığı olan 56 yaşındaki erkek hasta nebivolol, pantoprazol ve mirtazapin kullanmıştır. Hastanın tedavi rejimine pinaveryum eklendikten sonra karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Pinaveryum ve mirtazapin sonlandıktan 4 hafta sonra ise karaciğer enzimlerinin normal seviyeye düştüğü rapor edilmiştir (13). Akalazya, pilor stenozu gibi gastrointestinal sistem obstrüktif hastalıklarında kullanılmamalıdır.

Alverin sitrat

Alverin, muskulotropik karakterde antispazmodik özellik gösteren bir maddedir. Etkisini L-tipi Ca kanal blokajı yaparak gösteren alverin sitrat aynı zamanda 5HT_{1A} reseptör antagonistidir. Alverin sitrat fonksiyonel barsak hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle irritabl barsak hastalıklarında ve dismenorede simetikon ile birlikte kullanılır (14,15).

Han ve arkadaşları tarafından sunulan bir vaka takdiminde nadir de olsa hepatotoksisite ve kolestazise neden olduğu bildirilmiştir (16,17). Alverin sitrat, gastrointestinal düz kasa seçici olması ve damar üzerine çok az etkisi olması nedeniyle diğer ilaçlardan ayrılır.

C. DİĞER ANTİSPAZMODİK İLAÇLAR

Bu grup antispazmodik ilaçlar arasında papaverin benzeri ilaçlar ve Hiyosin-N-butylbromür yer almaktadır.

Papaverin benzeri antispazmodikler

Papaver somniferum (Haşhaş), Papaveraceae familyasına ait olup genellikle kuzey yarım kürenin ılıman bölgelerinde bulunmaktadır. Eski çağlardan itibaren tıp alanında yaygın olarak kullanılan haşhaş; morfin, kodein, bupernorfin ve papaverin gibi farmasötik özelliklere sahip alkaloidleri içermektedir (18). Bu grup içerisinde papaverin benzeri antispazmodik ilaçlar erektil disfonksiyon, eklampsi, Raynaud sendromu, irritabl bağırsak sendromu ve koroner arter bypass cerrahisi gibi vakalarda vazospazmı azaltmak amacıyla kullanılmaktadır (19-23). Ayrıca migren tedavisinde de profilaktik amacıyla kullanılmıştır (24). Siuciak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada uzun süre papaverin alan farelerde motor ve bilişsel bozuklukları artırdığı bildirilmiştir (25). Papaverin benzeri antispazmodik ilaçlar içerisinde papaverin, mebeverin, moksaverin, pitonenon ve kamilofin bulunmaktadır. Papaverin, fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücre içerisinde cAMP ve cGMP düzeyini artırarak etkisini gösterir (26). Aynı zamanda kalsiyum kanal blokajı da yaparak hücre içerisine kalsiyum girişini azaltır ve sonuçta düz kasları gevşetir. Bu şekilde gastrointestinal, üriner sistemler, bronş düz kasları ve damar üzerinde antispazmodik etkisini gösterir. Papaverin dolaşım sisteminde vazodilatasyon yaparak vazospazmı ortadan kaldırır. Papaverin vazodilatör etkisinden dolayı yüzde kızarıklık, hipotansiyon, başdönmesi, kabızlık ve iştahsızlığa neden olabilir. Ayrıca ventriküler taşikardi, transaminaz ve alkalin fosfataz seviyesinde artış, kemik iliği baskılanması gibi yan etkilere de neden olabilmektedir (27). Karaciğer tarafından inaktif metabolite çevrilen papaverin idrarla vücuttan atılır. Bu nedenle karaciğer ve böbrek yetmezliği olan bireylerde dikkatli kullanılmalıdır. Papaverin kullanan bireylerde levodopa'nın etkisinin azaldığı bildirilmiştir (28). Ayrıca nikotinik terapötik etkisinin azaldığı da rapor edilmiştir (29).

Hiyosin-N-butilbromür

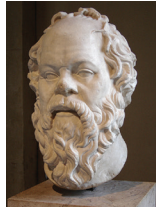
Antikolinergik özelliklere sahip olan bir kuaterner amonyum bileşimidir. Nikotinik ve muskarinik reseptörler üzerinden etkisini gösterir (30). Gastrointestinal sistem, safra ve ve boşaltım sistemlerine ait düz kasları gevşetir. Böylece oluşmuş olan spazmları düzeltir. Ayrıca uterus düz kaslarını da gevşettiği için dismenorede kullanılabilir. Göz içi basıncı artıracağı için dar açılı glokom hastalarında kullanılmamalıdır.

Oral olarak alındığında çok az emilir. Bu nedenle genellikle parenteral olarak uygulanır. Medazepam ile birlikte kullanıldığında akut böbrek hasarına neden olabilmektedir (31). Hiyosin-N-butilbromür, duodenumu gevşetmek amacıyla endoskopik retrograt kolanjio pankreatografi (ERCP) sırasında kullanılmaktadır. Ozaslan ve arkadaşları tarafından sunulan bir vakada ERCP esnasında hiyosin-N-butilbromür kullanımının kardiyak aritmiye neden olduğu bildirilmiştir (32).

KAYNAKLAR

1. Abd El-Rahman MK, Zaazaa HE, Badr ElDin N, and Moustafa AA. (2015) Novel strategy for online monitoring of the degradation kinetics of propantheline bromide via a calixarene-based ion-selective electrode, *Talanta*. 132, 52-8.
2. Kobayashi S, Ikeda K, Suzuki M, Yamada T, and Miyata K. (2001) Effects of YM905, a novel muscarinic M3-receptor antagonist, on experimental models of bowel dysfunction in vivo, *Jpn J Pharmacol*. 86(3), 281-8.
3. Vose CW, Stevens PM, Haskins NJ, Waddell KA, Hawkins AJ, Rose DA, Evans GL, Palmer RF, Diaz V, Garza J, Martin O, and Rudel H. (1980) Plasma levels and urinary excretion of orally administered propantheline bromide in man, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 5(1), 29-34.
4. Nakade S, Ohno T, Nakayama K, Kitagawa J, Hashimoto Y, Ohnishi A, and Miyata Y. (2008) No effect of imidafenacin, a novel antimuscarinic drug, on digoxin pharmacokinetics in healthy subjects, *Drug Metab Pharmacokinet*. 23(2), 95-100.
5. Davis BM, Mathe AA, Mohs RC, Levy MI, and Davis KL. (1983) Effects of propantheline bromide on basal growth hormone, cortisol and prolactin levels, *Psychoneuroendocrinology*. 8(1), 103-7.
6. Sadraei H, Asghari G, and Shams M. (2011) Antidiarrheal Action of Hydroalcoholic Extract of *Pycnocyclus spinosa* in Comparison with Loperamide and Dicyclomine, *Iran J Pharm Res*. 10(4), 835-41.
7. Trinkley KE and Nahata MC. (2014) Medication management of irritable bowel syndrome, *Digestion*. 89(4), 253-67.
8. Kagan G and Rose R. (1977) A comparison of an antacid plus antispasmodic combination and aluminium hydroxide in dyspepsia, *Curr Med Res Opin*. 5(2), 200-3.
9. Trinkley KE and Nahata MC. (2011) Treatment of irritable bowel syndrome, *J Clin Pharm Ther*. 36(3), 275-82.
10. Annahazi A, Roka R, Rosztochy A, and Wittmann T. (2014) Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome, *World J Gastroenterol*. 20(20), 6031-43.
11. Zheng L, Lai Y, Lu W, Li B, Fan H, Yan Z, Gong C, Wan X, Wu J, Huang D, Wang Y, Mei Y, Li Z, Jiang Z, Liu X, Ye J, Yang Y, Huang H, and Xiao J. (2015) Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multi-Center, Randomized Controlled Trial, *Clin Gastroenterol Hepatol*.
12. Lan L, Chen YL, Zhang H, Jia BL, Chu YJ, Wang J, Tang SX, and Xia GD. (2014) Efficacy of tando spirone in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea and anxiety, *World J Gastroenterol*. 20(32), 11422-8.
13. Tak S and Tak S. (2014) Acute hepatitis after starting pinaverium bromide in a patient taking mirtazapine, *BMJ Case Rep*. 2014.
14. Gupta D, Radhakrishnan M, and Kurhe Y. (2014) Anxiolytic-like effects of alverine citrate in experimental mouse models of anxiety, *Eur J Pharmacol*. 742, 94-101.
15. Ghosh C, Jha V, Ahir R, Shah S, Shinde CP, and Chakraborty BS. (2010) A rapid and most sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of alverine and its major metabolite, para hydroxy alverine, in human plasma: application to a pharmacokinetic and bioequivalence study, *Drug Test Anal*. 2(6), 284-91.
16. Han JY, Lee JW, Kim JM, Joo K, Chon U, Lee JI, Jeong S, Lee DH, Kim YS, and Min KS. (2010) [A case report of alverine-citrate-induced acute hepatitis], *Korean J Hepatol*. 16(1), 75-8.
17. Durakoglu Z, Boztas G, Sezgil A, Kaymakoglu S, Dincer D, Ozdil S, Besisik F, Mungan Z, and Okten A. (2002) Alverine induced toxic hepatitis: a case report, *Turk J Gastroenterol*. 13(4), 226-8.
18. Beaudoin GA and Facchini PJ. (2014) Benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in opium poppy, *Planta*. 240(1), 19-32.
19. Virag R. (2002) Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. 1982, *J Urol*. 167(2 Pt 2), 1196.
20. Ong SS, Crocker IP, Warren AY, and Baker PN. (2002) Functional characteristics of chorionic plate placental arteries from normal pregnant women and women with pre-eclampsia, *Hypertens Pregnancy*. 21(3), 175-83.
21. D'Amore MJ, Borge MA, and Messersmith RN. (1999) Limb-threatening lower extremity ischemia successfully treated with intra-arterial infusion--case reports, *Angiology*. 50(3), 233-7.
22. Kunze M, Seidel HJ, and Stube G. (1990) [Comparative studies of the effectiveness of brief psychotherapy, acupuncture and papaverin therapy in patients with irritable bowel syndrome], *Z Gesamte Inn Med*. 45(20), 625-7.
23. Takeuchi K, Sakamoto S, Nagayoshi Y, Nishizawa H, and Matsubara J. (2004) Reactivity of the human internal thoracic artery to vasodilators in coronary artery bypass grafting, *Eur J Cardiothorac Surg*. 26(5), 956-9.
24. Vijayan N. (1977) Brief therapeutic report: papaverine prophylaxis of complicated migraine, *Headache*. 17(4), 159-62.
25. Siuciak JA, Chapin DS, Harms JF, Lebel LA, McCarthy SA, Chambers L, Shrikhande A, Wong S, Menniti FS, and Schmidt CJ. (2006) Inhibition of the striatum-enriched phosphodiesterase PDE10A: a novel approach to the treatment of psychosis, *Neuropharmacology*. 51(2), 386-96.

26. Montalbetti N, Leal Denis MF, Pignataro OP, Kobatake E, Lazarowski ER, and Schwarzbaum PJ. (2011) Homeostasis of extracellular ATP in human erythrocytes, J Biol Chem. 286(44), 38397-407.
27. Nakayama M, Tanaka N, Sakoda K, Hokama Y, Hoshino K, Kimura Y, Ogawa M, Yamashita J, Kobori Y, Uchiyama T, Aizawa Y, and Yamashina A. (2015) Papaverine-induced polymorphic ventricular tachycardia during coronary flow reserve study of patients with moderate coronary artery disease, Circ J. 79(3), 530-6.
28. Posner DM. (1975) Letter: antagonism of levodopa by papaverine, JAMA. 233(7), 768.
29. Turker RK, Ercan ZS, Ersoy A, and Zengil H. (1982) Inhibition by nicotine of the vasodilator effect of bradykinin: evidence for a prostacyclin-dependent mechanism, Arch Int Pharmacodyn Ther. 257(1), 94-103.
30. Bourdounis A, Stasinou T, Papadopoulos G, and Buchholz N. (2014) The evidence for using hyoscine N-butylbromide (Buscopan) in ureteric obstruction, Int J Clin Pract. 68(9), 1174.
31. Sayiner ZA and Ozturk ZA. (2014) Acute kidney injury with medazepam-hyoscine buthylbromide, Wien Klin Wochenschr. 126(9-10), 291-3.
32. Ozaslan E, Karakelle N, and Ozaslan NG. (2014) Hyoscine-N-butylbromide induced ventricular tachycardia during ERCP, J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 30(1), 118-9.



SOKRATES
(MÖ 469-MÖ 399)

Sorgulanmamış bir hayat, yaşanmaya değer.