

Anna Adamczyk

Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej Akademii Medycznej w Bydgoszczy

Prokinetyki w opiece paliatywnej

Prokinetics in palliative care

Streszczenie

Prokinetyki to leki przyspieszające opróżnienie żołądka i pasaż jelitowy poprzez mechanizmy neurohumoralne. Obecnie stosowane prokinetyki to antagoniści receptora D_2 — domperidon i metoklopramid, agoniści receptora $5-HT_4$ — cisaprid i metoklopramid oraz agonista receptora motyliny — erytromycyna. Wskazaniem do stosowania prokinetyków w opiece paliatywnej są nudności i wymioty spowodowane zastojem pokarmu w żołądku, refluks żołądkowo-przełykowy, czynnościowa niedrożność przewodu pokarmowego, zaparcia, gastropareza i zespół jelita drażliwego.

Słowa kluczowe: prokinetyki, antagonist receptor D_2 , agonista receptora $5-HT_4$, motylina

Abstract

Prokinetics accelerate gastric emptying and intestinal transit by interaction with neurohumoral pathways. Currently used prokinetics include: D_2 receptor antagonists — domperidone and metoclopramide, $5-HT_4$ receptor agonists — cisapride and metoclopramide and motilin agonist — erythromycin. Indications for prokinetics in palliative care are nausea and vomiting caused by gastrostasis, gastro-oesophageal reflux, functional bowel obstruction, constipation, gastroparesis and irritable bowel syndrome.

Key words: prokinetics, receptor D_2 antagonist, receptor $5-HT_4$ agonist, motilin

Prokinetyki to leki, które przyspieszają opróżnianie żołądka i pasaż jelitowy za pomocą mechanizmów neurohumoralnych. Nie zalicza się do nich leków rozluźniających masy kałowe, zwiększających wydzielanie żołądkowe czy jelitowe, ani leków zwiększających kurczliwość przewodu pokarmowego, ale nieskracających czasu pasażu.

W opiece paliatywnej prokinetyki wykorzystuje się często i z różnych przyczyn. Najczęściej są to nudności i wymioty spowodowane zastojem pokarmu w żołądku, refluks żołądkowo-przełykowy, czynnościowa niedrożność przewodu pokarmowego, opóźnione opróżnianie żołądka (gastropareza), zaparcia i niekiedy współistniejący zespół jelita drażliwego [1–3].

Obecnie stosowane prokinetyki można podzielić na trzy grupy, w zależności od ich działania na poszczególne receptory. Są to antagoniści receptora D_2 , agoniści receptora $5-HT_4$ i agoniści receptora motyliny.

„Czystym” antagonistą receptora D_2 jest domperidon, a agonistą receptora $5-HT_4$ — cisaprid, natomiast metoklopramid działa na obydwa receptory: jest zarówno antagonistą D_2 , jak i agonistą $5-HT_4$. Jedynym dotychczas używanym agonistą receptora motyliny jest erytromycyna, antybiotyk makrolidowy [1, 4–6]. Niewiele jest rzeczywistych prokinetyków, a w niektórych państwach z listy dostępnych preparatów skreślono cisaprid (ze względu na zaburzenia rytmu serca, jakie lek ten może powodować). Celem niniejszej pracy jest omówienie poszczególnych leków z uwzględnieniem ich specyficznych wskazań i działań niepożądanych.

Metoklopramid

Metoklopramid jest jednym z najczęściej stosowanych prokinetyków i to nie tylko w leczeniu paliatywnym. Jego skuteczność wiąże się z wielotoro-

Adres do korespondencji: lek. med. Anna Adamczyk

Katedra i Zakład opieki Paliatywnej AM

ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 (0 prefiks 52) 585 34 61



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 3, 199–202

Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644–115X

wym działaniem na przewód pokarmowy i centralny układ nerwowy poprzez receptory D_2 , $5-HT_4$ i $5-HT_3$. Prokinetyczna aktywność metoklopramidu zależy od antagonistycznego działania na receptor D_2 i agonistycznego działania na receptor $5-HT_4$ w przewodzie pokarmowym. Ośrodkowe hamowanie receptora D_2 wzmacnia działanie hamujące nudności. W ostatnich latach wykazano, że metoklopramid w dawkach przekraczających 100 mg na dobę wykazuje również antagonistyczną aktywność w stosunku do receptora $5-HT_3$ i jest stosowany w niektórych przypadkach nudności i wymiotów po chemioterapii, chociaż jego działanie jest słabsze od działania wybiórczych antagonistów $5-HT_3$. Nie zaleca się jednak jednoczesnego podawania metoklopramidu i antagonistów receptora $5-HT_3$, ponieważ takie połączenie może spowodować zaburzenia rytmu serca [1, 4, 7]. Metoklopramid przyspiesza opróżnianie żołądka i perystaltykę krótkiego początkowego odcinka jelita cienkiego. Działa 2–4-krotnie słabiej niż cisaprid. Niemniej to właśnie metoklopramid jest lekiem z wyboru w leczeniu nudności i wymiotów spowodowanych przyjmowaniem opioidów, ponieważ wykorzystuje się jednocześnie obwodowe i centralne działanie tego leku.

Metoklopramid nie wywiera znaczącego wpływu na wydzielanie żołądkowe i na perystaltykę jelita grubego.

Działanie prokinetyczne metoklopramidu jest antagonizowane przez leki o działaniu antymuskarynowym (np. butylobromek hioscyny), które powodują zmniejszenie napięcia mięśniówki gładkiej przewodu pokarmowego i przez to spowalniają lub nawet hamują perystaltykę. Nie jest więc uzasadnione jednoczesne stosowanie tych leków.

Działanie metoklopramidu na centralny układ nerwowy u 5% leczonych standardowymi dawkami tego preparatu może wywołać ostrą reakcję dystoniczną, czyli na przykład przymusowe, nienaturalne ustawienie głowy, szyi, rzadziej kończyn czy tułowia, spazm mięśni żwaczy, dysfunkcję mięśni języka z zaburzeniami połykania i mowy oraz zaburzenia ruchów gałek ocznych. Te zaburzenia pozapiramidowe częściej występują u dzieci i młodych dorosłych, szczególnie u kobiet [1]. Z tego powodu praktycznie nie stosuje się metoklopramidu u dzieci.

Metoklopramid może nasilać objawy choroby Parkinsona lub zespołów parkinsonowskich, szczególnie polekowych. Nie ma jednak przeciwwskazań do jego podawania w tych sytuacjach, trzeba tylko dokładnie monitorować stan chorego.

Należy pamiętać, że metoklopramid nasila niepożądane działanie neuroleptyków, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i inhibitorów mo-

noaminooksydazy (MAO) oraz upośledza wchłanianie żołądkowe leków i przyspiesza ich wchłanianie z jelita cienkiego.

Zaletą metoklopramidu jest możliwość podawania doustnego i pozajelitowego. W opiece paliatywnej często wykorzystuje się drogę podskórną, szczególnie w sytuacji, gdy nudności i wymioty ograniczają możliwości doustnego przyjmowania leku.

Leczenie metoklopramidem zaczyna się zazwyczaj od dawki 30–40 mg na dobę doustnie lub podskórną. Jeżeli terapia nie jest skuteczna, dawkę można zwiększyć do 100–120 mg na dobę. Potem jednak trzeba rozważyć odstawienie metoklopramidu i zamianę na inne leki. W przypadku opóźnionego opróżniania żołądka zaleca się zastosowanie cisapridu. W sytuacji niecałkowitej nieoperacyjnej niedrożności przewodu pokarmowego do leczenia można dołączyć deksametazon, a przy braku efektu należy odstawić metoklopramid i zastosować butylobromek hioscyny z np. haloperidolem [1, 3]. Metoklopramid nie należy podawać w przypadku wysokiej, całkowitej niedrożności przewodu pokarmowego (powoduje wymioty paradoksalne) i w przy bólach kolkowych.

Wymienione ograniczenia w praktyce klinicznej występują rzadko. Wszelkie działania metoklopramidu i niewielki koszt terapii powodują, że lek ten ma szansę pozostać powszechnie stosowanym prokinetykiem i jednocześnie lekiem przeciwwymiotnym.

Cisaprid

Cisaprid to wybiórczy, silny agonista receptora $5-HT_4$, często określany jako „panprokinetyk” ze względu na działanie pobudzające opróżnianie żołądka i perystaltykę praktycznie całego jelita cienkiego. Jest silniejszym prokinetykiem niż metoklopramid, ale nie wykazuje jego dodatkowych działań. Cisaprid stosuje się przede wszystkim w przypadku upośledzonego opróżniania żołądka, gdy terapia metoklopramidem jest nieskuteczna, np. w neuropatiach autonomicznych, zaparciach i niedrożnościach czynnościowych [2, 4, 8]. Skuteczność cisapridu w leczeniu nudności spowodowanych stosowaniem selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) i wenaflaksyny tłumaczy się tym, że pobudzenie receptora $5-HT_4$ zmniejsza prawdopodobnie uwalnianie serotoniny z komórek enterochromafinowych. W niektórych krajach cisaprid wycofano lub jego stosowanie znacznie ograniczono z powodu niekorzystnego działania na czynność serca. Cisaprid w daw-

kach powyżej 40 mg na dobę może powodować wydłużenie odcinka QT, co z kolei może prowadzić do komorowych zaburzeń rytmu. Ten sam niekorzystny efekt może spowodować jednoczesne stosowanie cisapridu w standardowych dawkach i imidazolowych leków przeciwgrzybiczych. Leki te, hamując jeden z wątrobowych enzymów cytochromu P450, powodują wzrost stężenia cisapridu w surowicy [1]. Pamiętając o tych ograniczeniach, można jednak stosować cisaprid jako niezwykle skuteczny, „czysty” prokinetyk.

Leczenie rozpoczyna się od dawki 5 mg doustnie 3 × w ciągu doby, dawki można zwiększyć do 4 × 10 mg. W Polsce cisaprid dostępny jest w postaci tabletek i zawiesiny, natomiast nie ma postaci przeznaczonej do stosowania pozajelitowego, co jest znacznym utrudnieniem w opiece paliatywnej.

Domperidon

Domperidon jest wybiórczym antagonistą receptora D₂, pozbawionym praktycznie działania osrodkowego, ponieważ nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Z tego powodu po jego przyjęciu obserwuje się znacznie mniej pozapiramidowych działań niepożądanych niż po stosowaniu metoklopramidu [1].

Domperidon pobudza perystaltykę przełyku, żołądka i dwunastnicy, a także chemoreceptorową strefę wyzwalającą, ale jego działanie przeciwwymiotne jest słabsze niż metoklopramidu [4]. Ze względu na działanie obwodowe można go stosować w terapii długotrwałej, u chorych z chorobą Parkinsona czy przyjmujących jednocześnie neuroleptyki [5]. Należy pamiętać, że leki o działaniu antymuskarynowym mogą osłabić prokinetyczne właściwości domperidonu.

Mimo słabego wchłaniania z przewodu pokarmowego dostępne są tylko preparaty doustne i doodbytnicze (dawka doodbytnicza powinna być 3-krotnie większa).

Leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od 20 mg doustnie doraźnie, jeśli istnieje konieczność, zwiększa się ją do 3 × 30 mg lub 4 × 20 mg [1, 4].

Preparat w Polsce nie jest zarejestrowany, mimo to warto o nim pamiętać.

Erytromycyna

Erytromycyna jest powszechnie znana jako antybiotyk makrolidowy. Poza działaniem przeciwbakteryjnym okazała się również agonistą receptora motylinowego i wykazuje także działanie prokinetyczne [1, 2, 4, 6]. Dotychczas nie poznano dokładnie skutków pobudzania czy hamowania receptora motylinowego. Prawdopodobnie w wyniku pobu-

dzenia receptora wzrasta uwalnianie acetylocholin i pobudzenie receptorów muskarynowych przewodu pokarmowego. Stąd też zaburzenia czynności przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunki) po zastosowaniu erytromycyny jako antybiotyku. Mimo że erytromycyna jest jedynym stosowanym agonistą receptora motylinowego, jej wykorzystanie ogranicza się głównie do gastroparezy w przebiegu neuropatii cukrzycowej lub zaburzeniach pasażu żołądkowo-jelitowego u dzieci [9]. Nadal trwają badania dotyczące tego zastosowania erytromycyny, prawdopodobnie zostaną one przyspieszone, gdy uda się sklonować receptor motylinowy.

Dawki „prokinetyczne” erytromycyny są znacznie mniejsze niż stosowane w terapii przeciwbakteryjnej, podaje się zazwyczaj około 200–250 mg 3 × dziennie [10, 11, 19]. Niestety, istotnym ograniczeniem w długotrwałej terapii erytromycyną jest zła tolerancja leku — powoduje on kurczowe bóle brzucha, nudności, wymioty i biegunkę oraz niekiedy zapalenie żył, do których podawane są wlewy erytromycyny.

Nowe i potencjalne prokinetyki

W ostatnich latach trwają poszukiwania nowych agonistów receptora 5-HT₄, które mogłyby zastąpić ciesząc się złą sławą cisaprid. Obecnie najbardziej intensywne prace dotyczą tegaserodu i mosapridu. Szczególnie zwraca się uwagę na tegaserod jako na potencjalny lek w zespole jelita drażliwego z przewagą zapor, refluksie żołądkowo-przełykowym i w przewlekłych zaparciach [12–15].

W tym roku pojawiło się doniesienie o lewosulpirydzie, antagoniście receptora D₂ i agoniście receptora 5-HT₄, ale nie można jeszcze mówić o nowej podgrupie leków prokinetycznych [16].

Duże nadzieje wiąże się z badaniami nad receptorami cholecystokininy [(CCK (1))] w przewodzie pokarmowym. Ich zablokowanie może wpływać pobudzająco na perystaltykę żołądka i jelit w refluksie żołądkowo-przełykowym, gastroparezie czy zaparciach spowodowanych chorobami jelita grubego [17, 18].

Wnioski

Z przedstawionego przeglądu wynika, że niewiele jest „prawdziwych” prokinetyków, ponadto w poszczególnych krajach nie wszystkie leki są zarejestrowane. W Polsce po przystąpieniu do Unii Europejskiej zmaleje prawdopodobnie dostępność cisapridu, a domperidonu jeszcze nie zarejestrowano. Może więc należyć zacząć „lobbing” na rzecz tego leku?

W opiece paliatywnej przy przewlekłym stosowaniu wielu różnych leków ważne jest, by były one tanie i powodowały jak najmniej objawów ubocznych i interakcji z innymi terapeutykami. Ważna jest też możliwość podawania leku podskórnie. I pewnie z tego powodu metoklopramid, mimo swoich wad, pozostanie najczęściej stosowanym prokinetykiem w opiece paliatywnej. Dopóki oczywiście nie zostaną opracowane i wprowadzone do stosowania nowe leki pobudzające perystaltykę przewodu pokarmowego.

Piśmiennictwo

1. Twycross R., Wilcock A., Co. Palliative care formulary. Wyd. 2. Radcliffe Medical Press Ltd. 2002.
2. O'Donovan D., Feinle-Bisset C., Jones K., Horowitz M. Idiopathic and Diabetic Gastroparesis. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2003 Aug; 6 (4): 299–309.
3. Bruera E., Sweeney C. Chronic Nausea and vomiting. W: Berger A.M., Portenoy R.K., Weissmann D.E. Principles and practice of Palliative Care and supportive oncology. Wyd. 2. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 222–232.
4. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th ed., McGraw-Hill Companies 1996.
5. Barone J.A., Domperidone: a peripherally acting dopamine 2-receptor antagonist. *Ann. Pharmacother.* 1999 APR; 33 (4): 429–440.
6. Deporter I. Motilin and motilin receptors: characterization and functional significance. *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 2001; 63 (6): 511–529.
7. Krzakowski M. (red.) Onkologia kliniczna. t. I. Wyd. Med. Borgis 2002.
8. Suchitra A.D., Dkhar S.A., Shewade D.G., Shashindran C.H. Relative efficacy of some prokinetic drugs in morphine-induced gastrointestinal transit delay in mice. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9940: 779–83.
9. Maganti K., Onyemere K., Jones M.P. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98 (2): 259–263.
10. Curry J.I., Ilander T.D., Stringer M.D. Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (5): 595–603.
11. Boivin M.A., Carey M.C., Levy H. Erythromycin accelerates gastric emptying in a dose-response manner in healthy subjects. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (1): 5–8.
12. Appel-Dingemanse S. Clinical pharmacokinetics of tegaserod, a serotonin 5HT₄ receptor partial agonist with promotile activity. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41 (13): 1021–1042.
13. Novic J., Miner P., Krause R., Glebas K., Bliesath H., Ligozio G., Ruegg P., Lefkowitz M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2002; 16 (11): 1877–1888.
14. Norman P. Tegaserod (novartis). *Drugs* 2002; 5 (2): 171–179.
15. Ruth M., Hamelin B., Rohss K., Lundell L. The effect of mosaprid, a novel prokinetic, on acid reflux variables in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12 (1): 35–40.
16. Tonini M., De Giorgio R., Spelta V., Bassotti G., Di Nucci A., Anselmi L., Balestra B., De Ponti F. 5-HT₄ receptors contribute to the motor stimulating effect of levosulpiide in the guinea-pig gastrointestinal tract. *Dig. Liver Dis.* 2003; 35 (4): 244–250.
17. Herranz R. Cholecystokinin antagonists: pharmacological and therapeutic potential. *Med. Res. Rev.* 2003; 23 (5): 559–605.
18. Stanghellini V., De Ponti F., De Giorgio R., Barbara G., Tosetti C., Corinaldesi R. New developments in the treatment of functional dyspepsia. *Drugs* 2003; 63 (9): 869–892.
19. Wilkinson N.W., Gustafson R.J., Frizzi J.D. The effect of erythromycin on bile excretion and proximal small bowel motility following divided gastric bypass surgery: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Obes. Surg.* 2002; 12 (6): 765–772.