

داروهای پروکینتیک Prokinetic Drug

داروهای پروکینتیک علاوه بر مکانیسم اختصاصی با مکانیسم عمومی افزایش انقباضات آنتر، افزایش هماهنگی آنترودئودنال و شروع حرکات تحویل دهنده غذا از معده به اثنی عشر منجر به بهبود تأخیر در تخلیه معده می‌شوند و نیز باعث افزایش فشار اسفنکتر تحتانی مری و بهبود پرستالتیسم (حرکات دودی) مری می‌گردند. داروهایی مثل بتانکول (کلینرژیک)، سیسپراید (آگونیست سروتونین)، متوکلوپرامید و دومپریدون (آنتاگونیست دوپامین) در این گروه قرار می‌گیرند و آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی مانند اریترومايسين نیز از طریق گیرنده‌های موتیلین باعث تسریع در تخلیه معده می‌گردند.

عمده‌ترین مورد مصرف داروهای پروکینتیک در درمان علامتی رفلاکس معده- مری بویژه رفلاکس ناشی و یا تشدید شده توسط نارسائی تخلیه معده (مانند گاستروپارزی دیابتی، اسکرودرمی، ...) می‌باشد. مصرف متوکلوپرامید و بتانکول بدلیل عوارض جانبی گسترده آنها محدود است و باعث شده است که این داروها انتخاب ضعیفی در درمان رفلاکس باشند. بتانکول اثرات کلینرژیک ژنرالیزه در افزایش ترشح معده، اسپاسم برونش، انقباضات ممانه و کرامپهای شکمی دارد و متوکلوپرامید در ۵۰-۲۰٪ موارد منجر به خستگی، بیقراری، لرزش، پارکینسون و دیسکنزی تأخیری می‌شود. دیگر موارد مصرف داروهای پروکینتیک عبارتند از: دیس‌پسی فانکشنال، تخلیه معده تأخیری، انسداد کاذب روده و اسکرودرمی.

در این شماره به بحث پیرامون سیسپراید می‌پردازیم و در شماره‌های بعدی متوکلوپرامید و بتانکول مورد بحث قرار می‌گیرند. دومپریدون جزء فهرست داروهای ایران نمی‌باشد

سیسپراید (Cisapride)

نام ژنریک	نام تجارتي	اشکال داروئی	واحد(میلی‌گرم)	ملح مورد استفاده	قیمت هر عدد(ریال)	محل توزیع
سیسپراید	Prepulsid و Propulsid	Scored. Tab	5	منویدرات	1780	داروخانه هلال‌احمر-چمران
		Scored. Tab	10	منویدرات	3280	داروخانه هلال‌احمر-چمران
		Scored. Tab	1mg/ml	منویدرات	51665	داروخانه هلال‌احمر-چمران

دسته داروئی: کمک‌کننده به تخلیه دستگاه گوارش- آگونیست سروتونین.

مکانیسم عمل: سیسپراید آزادسازی استیل کولین از انتهای اعصاب پس‌گانگلیونی شبکه میانتریک را تسهیل می‌کند. اما روی رسیپتورهای موسکارینی یا تیکوتینی اثر تحریکی ندارد و فعالیت استیل کولین‌استراز را نیز مهار نمی‌کند. ظاهراً این اثر غیرمستقیم بوده و پیشنهاد شده که فعالیت آگونیستی رسیپتور سروتونرژیک (5-HT₄) ممکن است در آزادسازی نروتراکسمیتر درگیر باشد. سیسپراید فعالیت ضداستفراغ یا دپرسیون CNS (مثل ساداتیو) مستقیم ندارد. این دارو پرستالتیسم بخش تحتانی مری و تونیسیتة اسفنکتر تحتانی آن را (تا حدود ۵۰-۲۰٪) افزایش می‌دهد. بنابر این کلیرانس مری را بهبود بخشیده و رفلاکس محتویات معده به مری را کاهش می‌دهد. بعلاوه تخلیه معده و ترانزیت روده‌ای از دئودنوم تا درجه ایلئوسکال را تسهیل نموده و با اثرات تحریکی روی ماهیچه صاف GI فعالیت حرکتی معده- پیلور- دئودنوم (آنترودئودنال) را هماهنگ می‌کند. سیسپراید حرکت کولون را افزایش داده و تخلیه سکوم و کولون صعودی را بهبود می‌بخشد. در افراد سالم و مبتلا به یبوست می‌تواند تعداد دفعات مدفوع را زیاد نماید. دفع آسان مدفوع تا اندازه‌ای ناشی از کاهش تونیسیتة اسفنکتر آنال توسط دارو می‌باشد.

فارماکوکینتیک:

عجذب خوراکی	میزان باندشدن به پروتئین	نیمه‌عمر (ساعت)	زمان شروع اثر (ساعت)	زمان رسیدن به غلظت حداکثر	متابولیسم	توزیع	زیست دست‌یابی	دفع
سریع و کامل	۹۸٪	۶-۱۲	۰/۵-۱	۲-۱ (ساعت)	وسیع و توسط سیتوکروم P4503A4	وسیع	۴۰-۳۵٪	۱۰٪ تغییر نیافته در ادرار و مدفوع بقیه به‌صورت متابولیت به‌طور مساوی در ادرار و مدفوع

موارد مصرف و دوزاژ: به طور کلی سیسپراید در درمان برخی از اختلالات حرکتی دستگاه گوارش مؤثر می‌باشد.

درمان رفلاکس معدی - مروی: علائم مربوط به رفلاکس معده - مروی مانند سوزش سردل شبانه و برگشت محتویات معده (regurgitation) وازوفاژیت ناشی از آن را برطرف میکند. دوره درمان ممکن است تا ۸ هفته ادامه یابد و احتمال ایجاد تحمل به دارو نیز وجود دارد.

دوز درمانی: ۱۰-۵ میلی گرم ۳-۴ بار در روز ۱۵ دقیقه قبل از وعده‌های غذایی و موقع خواب (دوز موقع خواب، رفلاکس در طول شب و علائم مربوطه مثل سوزش سردل شبانه را کاهش میدهد). در بعضی از بیماران ممکن است دوز ۲۰ میلی گرم ۴ بار در روز ۱۵ دقیقه قبل از وعده‌های غذایی و موقع خواب لازم باشد.

دوز نگهدارنده: ۱۰ میلی گرم ۲ بار در روز ۱۵ دقیقه قبل از صبحانه و موقع خواب یا ۲۰ میلی گرم موقع خواب. البته دوزاژ ممکن است تا حداکثر ۲۰ میلی گرم ۲ بار در روز افزایش یابد.

مطالعات بالینی انجام شده در افراد سالم و بیماران مبتلا به رفلاکس معدی - مروی نشان داده‌اند که افزایش فشار اسفنکتر تحتانی مری یا LES (lower esophageal sphincter)، حرکت مری و کلیرانس اسید از آن و تخلیه معدی توسط سیسپراید نسبت به پلاسبو بیشتر و با متوکلوپرامید قابل مقایسه می‌باشد. مطالعات کنترل شده با پلاسبو در بیماران مبتلا به رفلاکس معده - مروی علامت‌دار با فشار LES نرمال قبل و پس از درمان نشان داده‌اند که سیسپراید با دوز ۱۰ یا ۲۰ میلی گرم ۴ بار در روز سوزش سردل شبانه را کاهش داده اما روی فشار LES و سوزش سردل و regurgitation هنگام روز تأثیری ندارد. گرچه شواهدی مبنی بر ترمیم بافت مری در حدود ۹۰-۵۵٪ بیماران مبتلا به رفلاکس معدی - مروی تحت درمان با سیسپراید با دوز ۱۰ میلی گرم ۴ بار در روز به مدت ۱۶-۶ هفته وجود دارد و نیاز به آنتی‌اسید در طول دوره درمان کاهش یافته است اما بعضی مطالعات دوز نسبتاً بالای سیسپراید (مثل ۲۰ میلی گرم ۴ بار در روز) را برای ترمیم بافت مری پیشنهاد نموده‌اند.

ظاهراً سیسپراید در درمان ازوفاژیت خفیف و برطرف نمودن علائم رفلاکس معدی - مروی تأثیر مشابهی با H₂ بلوکرها (مثل سایمتیدین، رانیتیدین) دارد اما چنانچه همزمان با H₂ بلوکرها مصرف شود تا حدودی اثر آنها افزایش می‌یابد. ولی هیچکدام از این رژیم‌های درمانی در درجات شدیدتر ازوفاژیت چندان مؤثر نیستند.

جهت پیشگیری از عود رفلاکس پس از بهبود بیماری، اومپرازول مؤثرترین درمان تک دارویی می‌باشد (۸۰٪) و ترکیب سیسپراید و اومپرازول بیشترین اثربخشی را دارد (۸۹٪).

درمان فلج معده (گاستروپارزی) ایدیوپاتیک، دیابتیک و انسداد کاذب روده: ۱۰ میلی گرم سیسپراید ۳-۴ بار در روز ۱۵ دقیقه قبل از وعده‌های غذایی و موقع خواب. درمان ممکن است تا ۸ هفته ادامه یابد و احتمال ایجاد تحمل به دارو وجود دارد. در بعضی از بیماران ممکن است دوزاژ به ماکزیمم ۲۰ میلی گرم ۳ بار در روز ۱۵ دقیقه قبل از وعده‌های غذایی افزایش یابد.

دوز اطفال در درمان علائم رفلاکس معدی - مروی و گاستروپارزی ۰/۳-۰/۱۵ mg/kg، ۳ یا ۴ بار در روز حداکثر ۱۰ mg/dose قبل از وعده‌های غذایی می‌باشد.

داروی انتخابی در گاستروپارزی دیابتیک، سیسپراید است که در تقریباً دوسوم بیماران مؤثر می‌باشد. به نظر می‌رسد که عملکرد سیسپراید تدریجی باشد و سبب بهبود تخلیه معدی مواد غیرقابل هضم شده و از ایجاد بزوار (توده غیرقابل دفع) پیشگیری می‌کند و تأثیر آن در این مورد نسبت به دوز معادل متوکلوپرامید بیشتر است. گرچه سیسپراید موجب تسریع ترانزیت کولون پروگزیمال می‌گردد اما نقش آن در کنترل یبوست به ویژه در موارد شدید مشخص نیست. این دارو باعث بهبود یبوست و درد شکمی در بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر (irritable bowel syndrome) IBS با علامت غالب یبوست می‌شود. در گاستروپاتی بعد از جراحی اولسرپپتیک که ناشی از رفلاکس صفرا می‌باشد سیسپراید در بعضی از بیماران با دوز ۲۰-۱۰ میلی گرم قبل از وعده‌های غذایی و موقع خواب باعث برطرف شدن علائم می‌شود.

عوارض جانبی: سیسپراید عموماً خوب تحمل می‌شود و میزان بروز عوارض جانبی در بیماران با تحت درمان با آن ۱٪ یا بیشتر می‌باشد. شایعترین عوارض جانبی این دارو مربوط به سیستم عصبی و گوارشی است و این عوارض بیشترین میزان قطع مصرف دارو (معمولاً بخاطر اسهال غیرقابل تحمل و یا درد شکمی) را به همراه دارند. از جمله عوارض شایع آن سردرد، اسهال، درد شکمی، تهوع، یبوست و رینیت می‌باشد. تکررمدفوع، درد شکمی، یبوست، نفخ و رینیت ظاهراً وابسته به دوز هستند و در بیماران دریافت کننده سیسپراید خوراکی با دوز ۲۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز نسبت به ۱۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز بیشتر اتفاق می‌افتد. بسیاری از عوارض جانبی سیسپراید با میزان مشابه با پلاسبو اتفاق افتاده است و ارتباط مشخصی با دارو ندارد.

سیستم عصبی: شایعترین عارضه سردرد است (۱۹٪). سایر عوارض شامل: بی‌خوابی (۲٪)، اضطراب و عصبانیت (۱/۴٪)، سرگیجه، درد عضلانی، خستگی، دپرسیون، میگرن و لرزش می‌باشد. تشنج، عوارض اکستراپیرامیدال و مورمورشدن نیز بندرت گزارش شده است. سیستم گوارشی: شایعترین عارضه اسهال است (۱۴٪). سایر عوارض شامل درد یا کرامپ شکمی (۱۰٪)، تهوع (۸٪)، یبوست (۷٪)، نفخ (۳/۵٪)، استفراغ، خشکی دهان به علاوه اتساع، سنگینی و صدای شکم نیز گزارش شده است. سیستم تنفسی: رینیت (۷/۳٪)، سینوزیت (۴٪)، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، سرفه و فارنژیت. سیستم ادراری - تناسلی: عفونت دستگاه ادراری، واژنیت و تکرر ادرار.

واکنش‌های حساسیت و پوستی: راش، خارش و ادم.

سیستم ماهیچه‌ای - اسکلتی: دردمفصل، درد پشت و سینه.

چشمی: دید غیرطبیعی.

کبدی: افزایش آنزیم‌های کبدی و هپاتیت بندرت گزارش شده است.

خونی: ترومبوسیتوپنی، لوکوپنی، آنمی آپلاستیک، پانسیتوپنی و گرانولوسیتوپنی بندرت گزارش شده است.

قلبی - عروقی: به علت اثر آگونیستی روی گیرنده‌های 5HT₄ اثر کرونوتروپیک مثبت نشان می‌دهد. تپش قلب و تاقیکاردی بندرت دیده شده است اما ارتباط دارو با این عوارض مشخص نمی‌باشد.

مواردی از آریتمی قلبی شامل آریتمی بطنی، تاقیکاردی بطنی پلی مرفیک (Torsades de pointes) و طولانی شدن QT گزارش شده است. بیشتر این بیماران چند داروی دیگر مصرف می‌کردند و بیماری قلبی زمینه‌ای یا ریسک فاکتورهای آریتمی را داشتند ولی این آریتمی‌ها در افراد بدون مشکل زمینه‌ای و یا مصرف داروهای دیگر نیز دیده شده‌اند.

موارد منع مصرف:

- حساسیت به دارو
- مواردیکه افزایش حرکت GI خطرناک است مانند خونریزی، انسداد مکانیکی و پرفوراسیون گوارشی.
- مصرف همزمان با داروهای مهار کننده سیتوکروم P4503A4 به علت خطر آریتمی‌های قلبی جدی (به بخش تداخلات دارویی مراجعه شود).
- اختلالاتی که زمینه بروز آریتمی با سیسپراید را مساعد می‌نمایند مانند:
 - QT طولانی مانند سندرم مادرزادی QT طولانی، اختلالات الکترولیت هیپوکالمی و هیپومگنیزمی (دهیدراتاسیون شدید، استفراغ یا سوء تغذیه، مصرف دیورتیک‌های دفع کننده پتاسیم)، داروهای QT را طولانی می‌کنند مانند برخی از ضد آریتمی‌ها شامل کینیدین، پروکائین آمید و سوتال، برخی آنتوسایکوتیک‌ها (مانند فنوتیازینها)، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای (مانند آمی‌تریپ‌تیلین) و برخی از چهار حلقه‌ای‌ها (مانند ماپروتیلین)، استمیزول و غیره.
 - نارسائی کلیوی و کبدی (کلیرانس سیسپراید ممکن است کاهش یابد).

□ بیماریهای قلبی مانند بیماری ایسکمیک قلب، نارسائی احتقانی قلب (CHF) و سابقهٔ آریتمی بطنی.

□ افرادی که کاهش سریع پتاسیم را تجربه می‌کنند (بیماران مصرف‌کنندهٔ دیورتیکهای دفع‌کنندهٔ پتاسیم و یا انسولین در موارد حاد).

موارد احتیاط:

- گزارشاتی از تشنج در بیماران با سابقهٔ صرع که سیسپراید مصرف می‌کرده‌اند وجود دارد اما ارتباط آن با سیسپراید کاملاً مشخص نمی‌باشد. مصرف سیسپراید در اینگونه بیماران مستلزم احتیاط می‌باشد.
- بیماران مبتلا یا مستعد طولانی‌شدن فواصل هدایتی قلب بخصوص QT شامل بیماران مستعد آریتمی‌های جدی مثل نارسائی چنارگان، آپنه، بیماری انسدادی ریوی مزمن (COPD)، کانسر پیشرفته.

تداخلات دارویی:

- بخاطر اینکه سیسپراید حرکت GI را افزایش و زمان تخلیهٔ معده را کاهش می‌دهد جذب داروهائی که در معده متلاشی، حل یا جذب می‌شوند (مانند دیگوکسین) کاهش می‌یابد در حالیکه جذب داروهائی که عمدتاً از رودهٔ کوچک جذب می‌گردند (مانند استامینوفن، آسپرین، دیازپام، اتانول، لودوپا، لیتیوم و تتراسیکلین) ممکن است افزایش یابد. البته مدارکی وجود دارد مبنی بر اینکه میزان کاهش غلظت حداکثر دیگوکسین در طول درمان همزمان با سیسپراید نسبت به متوکلوپرامید چندان قابل توجه نمی‌باشد و ممکن است این تداخل از جنبهٔ بالینی مهم نباشد. قابل ذکر است که بیماران تحت درمان با داروهای دارای ایندکس درمانی پائین یا داروهایی که به تیتراسیون دقیق نیاز دارند باید بدقت مورد ارزیابی قرار گیرند.
- داروهائی که ایزوآنزیم سیتوکروم P4503A4 کبدی را مهار می‌کنند سطح پلاسمائی سیسپراید را افزایش می‌دهند. مواردی از آریتمی‌های قلبی جدی شامل تاکیکاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی، تاکیکاردی بطنی پلی‌مرفیک و طولانی‌شدن QT با مصرف همزمان این داروها و سیسپراید هم در بیماران با سابقهٔ بیماری قلبی و هم در بیماران بدون سابقهٔ بیماری قلبی گزارش شده و حتی مرگ نیز اتفاق افتاده است. این داروها شامل ماکرولیدها (اریترومایسین، کلاریترومایسین، ترولیندومایسین)، ضدقارچهای تریازول (کتوکونازول، مایکونازول، فلوکونازول، ایتراکونازول)، ضدافسردگیها (نفازودون)، مهارکننده‌های پروتئاز (ابندیناویر، ریتوناویر) می‌باشند.

آنتی‌کلینرژیکها یا داروهای با خاصیت آنتی‌کلینرژیک: اثرات سیسپراید روی حرکت GI را خنثی می‌کنند.

سایمتیدین و رانیتیدین: سیسپراید جذب این دو دارو را زیاد می‌کند. از طرفی مصرف سیسپراید و سایمتیدین پیک غلظت پلاسمائی سیسپراید را افزایش می‌دهد ولی در مورد رانیتیدین چنین اثری دیده نشده است.

ترفنادین: مصرف همزمان آن با سیسپراید خطر آریتمی قلبی را افزایش داده که در الکتروکاردیوگرام به صورت طولانی‌شدن QT دیده شده است.

ضدانعقادهای خوراکی: مصرف همزمان آنها با سیسپراید در بعضی موارد منجر به افزایش زمان انعقاد گشته است بنابراین توصیه می‌شود چند روز اول پس از شروع و قطع درمان با سیسپراید PT ارزیابی شود و اگر لازم است تنظیم دوزها ضدانعقاد صورت گیرد.

مسمومیت: علائم صدای شکم، نفخ، تکرر مدفوع و ادرار و حتی بلوک درجه سوم قلب دیده شده است. درمان شامل شستشوی معده و تجویز زغال فعال، تحت نظارت دقیق گرفتن بیمار و روشهای حفاظتی عمومی می‌باشد. بیماران باید از نظر احتمال طولانی‌شدن QT و فاکتورهائی که باعث استعداد به ایجاد آریتمی‌های بطنی می‌شوند ارزیابی گردند.

توصیه‌ها:

- دارو ۱۵ دقیقه قبل از وعده‌های غذایی (به‌منظور جذب نسبتاً یکنواخت از GI) و موقع خواب با یک لیوان آب مصرف شود.

- مطالعات کافی در مورد مصرف سیسپراید در حاملگی انجام نشده است. دارو از دسته C می‌باشد و فقط هنگامی باید در حاملگی استفاده شود که منافع دارو به خطرات احتمالی آن برای جنین ارجح باشد.
 - سیسپراید با غلظت تقریباً یک‌بیستم غلظت پلاسمائی وارد شیر می‌شود و در تجویز آن به زنان شیرده باید با احتیاط شود.
 - سودمندی و تأثیر سیسپراید در افراد زیر ۱۸ سال مشخص نشده است. اما دارو در بچه‌های ۲ ماهه یا بزرگتر استفاده شده و عوارض جانبی آن مشابه بزرگسالان بوده است.
 - سیسپراید عمدتاً در افراد مسن خوب تحمل می‌شود و میزان عوارض جانبی گزارش شده با آن در افراد بالاتر از ۶۵ سال مشابه افراد جوانتر بوده است. هرچند سطوح پلاسمائی آن در افراد مسن به علت نیمه‌عمر بالاتر بیشتر از افراد جوان می‌باشد اما دوز درمانی در دو گروه سنی یکسان است.
 - سوسپانسیون سیسپراید در حجم ۱۰۰ سی‌سی همراه با سرنگ مدرج براساس وزن بیمار و میلی‌لیتر می‌باشد.
- ارزیابی کلی: سیسپراید حرکت پیشبرنده دستگاه گوارش را بهبود بخشیده و هماهنگ می‌نماید بنابراین از استاز و رفلاکس جلوگیری می‌کند. تفاوت این دو دارو با دیگر داروهای پروکیتیک این است که فعالیت آنتی‌دوپامینرژیک آن ضعیف می‌باشد بنابراین فاقد اثر ضد استفراغ و دپرسیون CNS، عوارض اکستراپیرامیدال و هیپرپرولاکتینمیا مانند گالاکتوره، ژنیکوماستی و بی‌نظمی قاعدگی می‌باشد از طرفی چون فاقد اثر کولینومی‌تیک مستقیم می‌باشد روی ترشح پایه و تحریکی اسید معده تأثیری ندارد. عوارض عصبی با سیسپراید نسبت به متوکلوپرامید کمتر در حالیکه اسهال با سیسپراید شایعتر است. البته عوارض جدی قلبی، تداخلات بارز دارویی و قیمت بالای سیسپراید باید مدنظر قرار گیرد.

References:

- 1- Harrison's principles of Internal Medicine 14 th.Edition-1998.
- 2- AHFS Drug information 1995.
- 3-PDR (1996).
- 4- USPDI for the health care professional (1999).
- 5- UP to date(1999).
- 6- Current Medical Diagnosis and Treatment 35 th ed(1996).

سئوالات برگزیده:

- مزیت سیسپراید به دیگر داروهای پروکیتیک در درمان رفلاکس معدی-مرویی چیست؟
- دوزاژ و طریقه مصرف سیسپراید در درمان رفلاکس معده- مرویی چیست؟
- شایعترین عارضه سیسپراید چیست؟
- مصرف همزمان سیسپراید با کدامیک از داروهای زیر کنترااندیکه است؟

الف) اریتروماکسین ب) کتوکونازول، مایکونازول، فلوکونازول ج) ترفنادین د) همه موارد