

NOVÝ PŘÍPRAVEK GANATON (GASTROPROKINETIKUM) - FARMAKOLOGICKÝ PROFIL A KLINICKÉ POUŽITÍ

doc. MUDr. Otto Mayer, CSc.

Oddělení klinické farmakologie FN, Plzeň

Úvod

Gastroprokinetika jsou léky, které pomáhají zvládnout u části nemocných vleklé potíže při funkčních syndromech zažívacího traktu. Prevalence těchto syndromů (funkční dyspepsie) je v populaci vysoká, potíže přinášejí pocit nemoci a gastroenterolog při dysfunkci či nevelkém objektivním nálezu má málo prostředků jak terapeuticky zasáhnout. Dále mohou být tyto preparáty použity při léčbě gastroezofageálního refluxu, gastroparézy (např. diabetické) nebo zkoušeny i při zácpě.

Dosud byl na našem trhu metoclopramid (Ceruleal®, Degan®), domperidon (Motilium®) a cisaprid (Prepulsid®). Jejich žádoucí prokinetický účinek je provázen také některými nežádoucími účinky. V případě prvních dvou farmak jde o určité riziko vzniku extrapyramidových symptomů nebo hyperprolaktinémie s gynekomastií a galaktorheou. V případě cisapridu je k odbourávání v játrech používán cytochromoxidázový systém P450. Jsou-li podány zároveň látky, které používají při eliminaci stejný systém (terfenadin, erythromycin, clarithromycin, azolová antimykotika – např. ketokonazol, graipefruitová šťáva, moderní antidepresiva a další), pak může dojít ke zvýšení krevních koncentrací cisapridu do toxické oblasti, s rizikem vzniku elektrické instability myokardu. Uplatnit se může i synergismus ve smyslu prodloužení QT intervalu v EKG u látek s tímto účinkem (antiarytmika, astemizol, terfenadin). Zmíněné účinky s fatálními následky vedly např. v USA, Japonsku a některých evropských zemích k zákazu používání cisapridu.

Itoprid (Ganaton®) je prokinetikum japonské provenience, nové na našem trhu po nedávné registraci. V předloženém textu budou stručně probrány farmakologické a terapeutické vlastnosti této látky, také na pozadí srovnání s dosud používanými farmaky.

Chemická charakteristika a mechanismus účinku

Itoprid hydrochlorid je aktivní složka přípravku Ganaton®. Stimulační účinek na motilitu zažívacího traktu je zprostředkován jednak antagonistickým účinkem na dopaminové D₂ receptory a dále mechanismem zdrženého odbourávání acetylcholinu. První mechanismus vede k vyřazení účinku dopaminu, který má inhibiční účinek na gastrointestinální motilitu. Např. bylo možné demonstrovat, že intravenózní a také intraduodenální podání itopridu u bdělých psů zvrátilo inhibiční žaludeční motility navozené dopaminem.

Druhý mechanismus realizovaný inhibicí acetylcholinesterázy (následně se akumuluje acetylcholin) využívá fyziologického mechanismu účinku parasymptiku na zažívací trakt. Itoprid u bdělých psů potencoval žaludeční kon-

trakce vyvolané acetylcholinem, ale nikoliv betanecholem, neboť tento nepodléhá účinku acetylcholinesterázy.

Oba zmíněné účinky vykazují různou měrou také metoclopramid a domperidon. Z hlediska možných nežádoucích účinků se zdůrazňuje menší průnik itopridu přes hematoencefalickou bariéru. Je zachován mírný antiemetický účinek, ale menší ovlivnění centrálních dopaminergních receptorů vede k méně častým a slabě vyznačeným účinkům na prolaktin. Zvýšení krevních koncentrací prolaktinu u krys odpovídalo v případě orálně podaného itopridu desetině účinku domperidonu a třicetině účinku metoclopramidu.

Itoprid účinkuje na zažívací trakt jiným mechanismem než cisaprid (tento účinkuje uvolňováním acetylcholinu z myenterických plexů, stimulací serotoninového receptoru 5HT₄, nemá antiemetický účinek). Itoprid se od této látky výhodně liší minimálním používáním cytochromoxidázového systému v játrech (viz výše).

Preklinický vývoj přípravku

Farmakodynamické účinky

Na izolovaném morčecím ileu vykázal itoprid nejsilnější kontrakční účinek v závislosti na dávce ve srovnání s metoclopramidem a cisapridem. Psům byly na těle žaludku implantovány snímače tlaku a bylo prokázáno, že dávka 1 mg/kg zvýšila gastrickou motilitu. Podobně se zvýšila motilita duodena i proximálních a distálních kolon. Metoda vstřebávání acetaminofenu prokázala, že acetaminofen prošel rychleji žaludkem do tenkého střeva po předlčení itopridem.

U krysy bylo použito metody fenolové červeně, která rovněž prošla žaludkem za významně kratší dobu, pokud byly krysy předlčeny itopridem.

U myši byl itoprid podáván po 7 dní a pasáž tenkým střevem byla hodnocena také osmý den. Opakované podání nebylo provázeno poklesem účinnosti itopridu.

Toxicita byla sledována u myši, krys, králíků a psů. Nebyla zaznamenána specifická orgánová toxicita a účinky toxických dávek se projevovaly jen ve smyslu zvýrazněného dopaminergního působení. Mutagenní účinek se neprojevil, teratogenní účinky nebyly pozorovány.

Klinický vývoj

Farmakokinetické vlastnosti

Vrcholových koncentrací v krvi je dosahováno za 30 min. po podání pokusným osobám a látka mizí z krve s poločasem 6 hod. Dosahované krevní koncentrace jeví závislost na podané dávce. Vazba na krevní bílkoviny je vysoká.

Klinické studie

Studie k vyhledání optimální dávky itopridu byla provedena celkem u 207 pacientů. Sledován byl účinek denní dávky ve stupnici 75, 50 a 300 mg a bylo shledáno, že účinek se dále nestupňoval od střední dávky 150 mg. Tato rozdělená do 3 denních dávek je proto základem klinického dávkování itopridu.

Studie srovnání itopridu s cisapridem jako referenční látkou byla uspořádána jako dvojité slepá, multicentrická, provedená za podmínek Správné klinické praxe u celkem 251 pacientů s rovným zastoupením pacientů léčených itopridem a cisapridem. Přítomnost potíží typu pocit plnosti žaludku, bolest v epigastriu, nauzea, zvracení, pálení žáhy, chuť k jídlu byla hodnocena před léčbou, po prvním a druhém týdnu léčby. Zlepšení bylo zaznamenáno u 62 % pacientů léčených itopridem proti 52 % léčených cisapridem po prvním týdnu léčby a u 80 % proti 77 % po druhém týdnu léčby. Rozdíly nebyly statisticky významné, také celkové hodnocení („výrazné a střední zlepšení“) uvedlo 79 % pacientů léčených itopridem a 72 % pacientů léčených cisapridem.

Nežádoucí účinky se dostavily u 4 pacientů v každé skupině, šlo o průjemovitou stolicí, bolesti hlavy, pocit vyčerpání.

nosti. Po itopridu byl zaznamenán jedenkrát pokles bílých krvinek a po cisapridu třikrát zvýšení hladiny prolaktinu.

Otevřené studie hodnocení terapeutického účinku představují použití látky u 145 pacientů a srovnání potíží před a po jedno- a dvoutýdenní léčbě. Zlepšení potíží po léčbě itopridem nastalo u 66–87 % pacientů.

Závěr

Přípravek Ganaton® (Abbott – Knoll) obsahující jako účinnou látku itoprid představuje významné rozšíření terapeutických možností léčby „funkční dyspepsie“ způsobené sníženou gastrointestinální motilitou. Účinek je zprostředkován jednak antagonistickým účinkem na dopaminové D2 receptory a dále mechanismem zdrženého odbourávání acetylcholinu. Klinický účinek byl prokázán jako o něco lepší či srovnatelný s cisapridem. Nežádoucí účinky nepřesahují výskyt u 3 % léčených osob a jsou nezávažné povahy. Z pohledu farmakologa lze ocenit zejména vlastnost, že experimentální data nasvědčují indifferenci látky ve smyslu možné kardiotoxicity. Nežádoucí účinek prodlužování QT intervalu v EKG záznamu vedl k zákazu používání cisapridu v některých zemích.

NOVÉ KNIHY**Průvodce alergickými nemocemi pro lékaře i pacienty**

J. Bystroň

MIRAGO, nakladatelství odborné literatury, 240 stran, 210 Kč

Autor Vám předkládá přehled současných znalostí o alergických chorobách. Nejedná se o učebnici alergologie, nicméně je zde snaha oslovit lékaře všech oborů, kteří přicházejí do styku s alergickými pacienty (praktické lékaře, pediatry, internisty, otorinolaryngology, dermatology, pneumology a další) a seznámit je se současnými znalostmi mechanismů vzniku alergií, jejich diagnostikou a možnostmi léčby.

Kniha je určena také zvědavým pacientům, kteří chtějí o své chorobě vědět co nejvíce a z tohoto pohledu jim poskytuje celou řadu užitečných informací a rad.

Členěna je do tří základních částí. První část je věnována teoretickým poznatkům o vzniku a mechanismech alergie. Část druhá se zabývá konkrétně jednotlivými alergickými chorobami. Třetí se věnuje některým specialitám jako jsou alergie a sport, těhotenství, alternativní léčebné postupy, přístrojová pomocníci alergika apod.

Autor chce přispět k co nejlepšímu pochopení alergických onemocnění jak u lékařů, tak u pacientů, protože jen pochopení a vzájemná spolupráce může vést k úspěšnému zvládnutí potíží alergika.

Objednávky: tel., fax: 069/662 73 73, 661 14 16