

Prokinetika – jejich přínos v klinické praxi gastroenterologické

A. Hep¹, J. Dolina²

¹ Interní gastroenterologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.

² Endoskopické centrum FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prim. MUDr. Jiří Dolina, Ph.D.

Souhrn: Motilita trávicího traktu je podstatnou součástí jeho funkce. Prokinetika jsou proto důležitým prvkem léčby v případě funkčních a některých organických chorob podmíněných funkčními změnami. Porucha motility jícnu je častou součástí refluxní choroby jícnu, změna evakuace žaludku se může klinicky projevit ne zcela typickými dyspeptickými potížemi. Prokinetika mohou být efektivní i u dalších klinických stavů, např. diabetické gastroparézy, maligních stavů provázených nauzeou a zvracením, poruch motility u nedonošených dětí etc.

Klíčová slova: funkční poruchy – prokinetika – refluxní choroba jícnu – dráždivý tračník – dyspeptický syndrom – motilita

Prokinetic agents – their contribution to practice of gastroenterology

Summary: Motility plays a fundamental role in the functioning of the gastrointestinal tract. Prokinetic agents are thus an important treatment modality in patients with functional and certain organ diseases with underlying functional modifications. Gastro-oesophageal reflux disease is frequently associated with a disorder of oesophageal motility, an alteration of gastric evacuation may manifest as an atypical dyspeptic complaint. Prokinetic agents may also be effective in other disease states, such as diabetic gastroparesis, malignant conditions associated with nausea and vomiting, motility disorders in preterm babies etc.

Key words: functional disorders – prokinetic agents – gastro-oesophageal reflux disease – irritable bowel syndrome – dyspeptic syndrome – motility

Úvod

Nezbytnou součástí správné funkce gastrointestinálního traktu je jeho motilita. Poruchy pohyblivosti GIT mohou zásadní měrou ovlivnit klinický stav nemocného a v případě výrazné poruchy jej i ohrozit na životě. Poruchám pohyblivosti GIT nebyla dlouhodobě věnována významnější pozornost (snad s výjimkou paralytického ileu). Teprve s rozvojem technických možností (manometrie, impedance, postupy nukleární medicíny etc.) a následnou objektivizací motility GIT je věnována větší pozornost této oblasti gastroenterologie. Terapeutické možnosti jsou však stále ne příliš široké jak v oblasti farmakologie, tak technik elektrostimulačních. Zatím ne zcela dobře ověřenou oblastí jsou reflexní vztahy mezi GIT a ostatními částmi organismu, zejména pak pohybovou soustavou. Prokinetika mají v gastroenterologii široké použití, které lze rozdělit do několika klinických skupin.

Refluxní choroba jícnu

Podíl HCl i gastroezofageálního refluxu na rozvoji klinické symptomatologie i objektivně prokazatelných změn je stále pokládán za významný. Mimo omezení produkce HCl je přínosné podání prokinetik, které lze v tomto případě pokládat za kauzální léčbu. V terapii zcela typických příznaků refluxní choroby je cenné podání inhibitorů protonové pumpy (PPI). V případech, kdy nejsou objektivně prokazatelné slizniční změny (NERD), jsou PPI méně efektivní a je nutno zvážit podíl ostatních faktorů (oblast kardiovaskulární, podíl pohybové soustavy, vliv psychické tenze etc.) na rozvoji klinické symptomatologie [1]. Své uplatnění mají i prokinetika. Za optimální je pokládána léčba dle její subjektivní efektivity pro konkrétního nemocného [2].

Terapeutické postupy se mohou lehce lišit dle odborností. Pro léčbu horní gastrointestinální symptomato-

logie v linii praktického lékaře je pokládána za optimální medikace v následném podání:

- antacida,
- prokinetika,
- antisekreční léky.

Významné je komplexní posouzení jednotlivých nemocných a dle toho modifikace léčebného postupu [3].

Pro **pediatrickou praxi** je doporučována medikace u dětí s GER v postupu:

- algináty,
- antacida,
- H₂ blokátory,
- PPI,
- prokinetika (metoclopramid, domperidon) [4].

Podpora motility jícnu včetně prevence všech typů refluxu je pokládána za přínosnou. V této indikaci byl použit mosaprid 15 mg/den, který v tomto dávkování nemá vliv ani na zvýšení salivace ani na tonus LES [5].

Možné faktory **selhání** terapie GERD:

- jícnová hypersenzitivita,
- přetrvávající non-acid reflux,
- neúplná suprese produkce HCl.

Možné **nové** terapeutické postupy:

- prokinetika snižující TLESR,
- medikace snižující hypersenzitivitu jícnu,
- antisekreční léky s více prodlouženým efektem.

Stále přetrvává riziko významných nežádoucích efektů medikace [6,26].

Méně efektivní léčba GERD se může projevit u starší a ženské populace a u osob s vyšší váhou [7]. Příznosná může být kombinace prokinetika a sucralfatu [8]. Na druhé straně ale není u GERD kombinace mosapridu s omeprazolem efektivnější než omeprazol v monoterapii [9].

Podání mosapridu v kombinaci s omeprazolem ale zlepšuje příznaky GERD a upravuje žaludeční evakuaci nemocných s PPI rezistentní GERD, kteří mají prodlouženou žaludeční evakuaci [10]. GERD refrakterní k běžné medikaci je často spojen s gastroparézou. V terapii lze zvážit aplikaci botulotoxinu do oblasti pyloru [12,13,34].

Na klinické symptomatologii se významně podílí i **alkalický reflux**, u osob, u kterých je s refluxem spojená laryngitida, se na etiopatogenezi podílí jak zvýšená citlivost laryngální sliznice k HCl, tak i vliv pepsinu. V terapii je pokládán za přínosný postup:

- PPI,
- prokinetika,
- alginát [11].

Dyspepsie

Zásady pro terapii dyspepsie:

1. negativní klinické vyšetření,
2. nepřítomnost alarmujících příznaků,
3. u pacientů nad 45 let nutné vyšetření laboratorní, sonografické a endoskopické. V oblasti s vysokým výskytem *Helicobacter pylori* lze zvážit iniciálně jako eradikaci.

Význam je kladen na gastrointestinální motilitu a nervovou hypersenzitivitu.

Terapie: prokinetika, rostlinné preparáty, psychofarmaka, neurotropické léky, psycho- anebo hypnoterapie [14]. V případě přetrvávající dyspepsie může mít význam změna žaludeční evakuace, viscerální hypersenzitivity, zhoršené žaludeční akomodace i podíl CNS. Farmakologická terapie má stále limitovaný efekt (prokinetika, tricyklická antidepressiva, SSRI, PPI). Nejprínosnější je modifikace léčebného postupu dle klinického efektu [15]. Na stálou nejistotu v léčbě dyspepsie ukazuje i návrh dosti odlišných léčebných postupů:

- inhibice HCl,
- prokinetika,
- eradikace *Helicobacter pylori*,
- psychiatrické medikace,
- rostlinné preparáty [16,18].

Pokud je dyspepsie podmíněna prodlouženou žaludeční evakuací, může být efektivní balneoterapie s příjmem 2,5 l minerální vody/24 hod po 21 dnů s efektem zlepšení klinické symptomatologie a zrychlení žaludeční evakuace [19].

Vyšší dyspeptické skóre (zkrácené pocit těžkého žaludku) koreluje s nižší efektivitou PPI. Ne zcela jednoznačný je u této skupiny vliv prokinetik [17].

Všeobecné použití prokinetik

Ruminace

Patofyziologie nejasná: podíl psychický, vliv svalstva břišní stěny, nitrobřišní tlaky, tonus UES etc.

Diagnostika: významný přínos impedance jícnu.

Terapie: žvýkačka, prokinetika, baclofen, event. antirefluxní operace, vzhledem k nejasné etiopatogenezi i behaviorální terapie [20].

Akutní pankreatitida

Příznosná nazojejunální nutrice. Bez výraznějšího efektu je podání probiotik a prokinetik [21].

Dráždivý tračník

U obštipačních forem: prokinetika v kombinaci s vysokovlákninovou dietou. Dále pak cenné:

- změna životního stylu,
- psychoterapie,
- rostlinná terapeutika a akupunktura [22].

Akutní krvácení z horního GIT

Terapie: i.v. podání erytromycinu nebo metoclopramidu snižuje potřebu opakovaní gastrokopie, ale nemá jiný přínosný klinický vliv [23].

Pocit žaludečního přelévání

Vyskytuje se častěji u žen. Jeho etiopatogeneze není zcela jednoznačná, v terapii lze užít:

- prokinetika,
- léky snižující viscerální senzitivitu,
- probiotika [24].

Gastroparéza

Etiopatogenetickým faktorem, který se může spolupodílet na rozvoji gastroparézy, je bolest. Terapie:

- úprava diety,
- prokinetika,
- antiemetika,
- analgetika [25].

Zkrácení pooperační hospitalizace u nemocných s kolorektálním chirurgickým výkonem

- časná mobilizace,
- prokinetika,
- pokud lze – příjem per os,
- pooperační analgoterapie.

Postup nemá vliv na počet pooperačních komplikací [27].

Diabetická gastroparéza

Etiopatogenetické faktory: komplexní porucha nervového systému včetně Cajalových buněk, hladkého svalstva a imunitního systému.

Terapie: antiemetika, prokinetika, nutriční podpora a dle stavu korekce bolesti [29].

Syndrom bakteriálního přerůstání

Vyskytuje se často u gastroparézy s převahou bolestí břicha a pocitů přelévání. Podání prokinetik rozvoj klinického stavu zásadní měrou neovlivňuje [30].

Jaterní encefalopatie

Významný vliv bacterial overgrowth a zpomaleného střevního transit time.

Terapie: Rifaximin, probiotika, prokinetika [31].

Klostridiová kolitida

Může dojít i k vzestupu nitrobřišního tlaku. V terapii lze užít kombinace metronidazolu a prokinetik [32].

Refrakterní nauzea a zvracení u osob s normální žaludeční evakuací

Efektivní elektrická stimulace žaludku. Dříve podaná prokinetika a antiemetika bez podstatného efektu [33].

Poruchy motility střeva u kriticky nemocných

Negativní vliv enterální výživy podobně jako morfia na motilitu ($P < 0,001$). Vyskytuje se však i průjem. Terapie: laktulóza, ondasetron [35].

Porucha motility jako komplikace u nedonošenců

Terapie: erytromycin ve vysokých dávkách, očekávání nově vyvíjených prokinetik [36].

Parkinsonova nemoc

Efektivní podání prokinetik před chirurgickým výkonem jako medikace snižující riziko vzniku postoperačního paralytického ileu. Antiparkinsonika by měla být před výkonem redukována a přínosné je rovněž i.v. podání levodopy [37].

Malignity a jiné chronické choroby provázené zvracením a nauzeou

V závislosti na klinickém obraze a efektivitě medikace vhodné podání:

- 5HT₃ antagonistů,
- benzodiazepinů,
- prokinetik,
- kortikoidů,
- antihistaminik,
- haloperidolu etc. [38].

Idiopatické proximální hemimegakolon pouze k lienální flexuře

Nutno vyloučit m. Hirschsprung. V klinickém obraze převažuje obstipace,

bolesti břicha a distenze břicha. Terapie: laxans, prokinetika, nálevy, event. chirurgická revize [39].

Adhezivní obstrukce tenkého střeva

Může být efektivně ovlivněna užitím vhodného kontrastu p.o. (Gastrografinu), a lze tak snížit počet nezbytných operačních revizí [40].

Enteroskopická kapsle

Podání 10 mg metoclopramidu před aplikací kapsle nemá vliv na její střevní transit time [41], rovněž tak podání senny nebo simethikonu [43].

Dlouhodobá léčba PPI

Může být provázena gastrickou slizniční atrofií. Po vysazení PPI může být klinický stav stabilizován podáváním prokinetik a aplikací vitamínu B₁₂ [42].

Domperidon v dávce 0,3 mg/kg u novorozenců vede k paradoxnímu zvýšení počtu epizod GER [28].

Nové postupy v prokinetické léčbě

Léky ovlivňující relaxaci fundu žaludku se mohou podílet na klinické efektivitě medikace při dyspeptickém syndromu. Např. nitráty, inhibitory vychytávání serotoninu, 5-HT(1A) receptor antagonisté, muscarin M1/M2 receptor antagonisté [44].

Cortrak – elektromagneticky ovladatelná nazogastriční sonda

V medikaci byl použit metoclopramid, erytromycin. Pokud je použit tento typ sondy, klesá požadavek na potřebu podání prokinetik [45].

Hemodialyzovaní diabetici s refrakterní gastroparézou

Pacienti absolvovali 16 sezení akupunktury v průběhu 8 týdnů. Efekt – žaludeční transit time se snížil ze 135 min na 93 min. Další sledování po dobu 4 měsíců prokázalo efektivní snížení subjektivních obtíží [46].

Mosaprid

Tento přípravek má signifikantní vliv na farmakokinézu rabeprazolu a může zvyšovat jeho efektivitu [47].

Nové prokinetikum DA-9701

Prokazuje gastroprokinetický efekt výraznější s dosud podávanými prokinetiky. Při podání p.o. výrazně zvyšuje vyprazdňování žaludku, upravuje prodlouženou evakuaci po podání cisplatiny a apomorfinu a po laparotomii [48].

Mitemcinal (GM-611)

Macrolidový motilinový receptorový agonista, acidorezistentní a bez antibiotické aktivity se jeví jako efektivní v léčbě diabetické gastroparézy [49].

Závěr

Motilita jako nezbytný doklad správné funkce živého organismu si bezesporu zasluhuje odpovídající pozornost jak v diagnostice, tak i terapii. Její podcenění se může následně podílet na zhoršení klinického stavu, prodloužení doby pooperační rekonvalescence nebo ne zcela optimální a efektivní terapii zejména ne přesně vyhraněné klinické symptomatologie.

Literatura

1. Bruley des Varannes S, Coron E, Galliche JP. Short and long-term PPI treatment for GERD. Do we need more-potent anti-secretory drugs? Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24: 905–921.
2. van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. Cochrane Database Syst Rev 2010; 11: CD002095.
3. Tosetti C, Bellentani S, Benedetto E et al. The management of patients with new onset of upper gastro-intestinal symptoms in primary care. Dig Liver Dis 2010; 42: 860–864.
4. Tighe MP, Afzal NA, Bevan A et al. Current pharmacological management of gastro-oesophageal reflux in children: an evidence-based systematic review. Paediatr Drugs 2009; 11: 185–202.
5. Koshino K, Adachi K, Furuta K et al. Effects of mosapride on esophageal functions and gastroesophageal reflux. J Gastroenterol Hepatol 2010; 25: 1066–1071.
6. Bredenoord AJ. New therapies for gastroesophageal reflux disease. Minerva Gastroenterol Dietol 2010; 56: 129–138.
7. Ponce J, Mearin F, Ponce M et al. Symptom profile in gastroesophageal reflux di-

- sease in untreated patients and those with persistent symptoms despite treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 271–279.
8. Donnellan C, Preston C, Moayyedi P et al. WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD003245.
 9. Miwa H, Inoue K, Ashida K et al. Japan TREND study group. Randomised clinical trial: efficacy of the addition of a prokinetic, mosapride citrate, to omeprazole in the treatment of patients with non-erosive reflux disease – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 323–332.
 10. Futagami S, Iwakiri K, Shindo T et al. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *J Gastroenterol* 2010; 45: 413–421.
 11. Hammer HF. Reflux-associated laryngitis and laryngopharyngeal reflux: a gastroenterologist's point of view. *Dig Dis* 2009; 27: 14–17.
 12. Mirbagheri SA, Sadeghi A, Amouie M et al. Pyloric injection of botulinum toxin for the treatment of refractory GERD accompanied with gastroparesis: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2621–2626.
 13. Ciovica R, Riedl O, Neumayer C et al. The use of medication after laparoscopic antireflux surgery. *Surg Endosc* 2009; 23: 1938–1946.
 14. Kandulski A, Venerito M, Malfertheiner P. Therapeutic strategies for the treatment of dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 2517–2525.
 15. Brun R, Kuo B. Functional dyspepsia. *Therap Adv Gastroenterol* 2010; 3: 145–164.
 16. Miwa H, Watari J, Fukui H et al. Pathogenesis and management of functional dyspepsia. *Nippon Rinsho* 2010; 68: 1391–1401.
 17. Miyamoto M, Manabe N, Haruma K. Efficacy of the addition of prokinetics for proton pump inhibitor (PPI) resistant non-erosive reflux disease (NERD) patients: significance of frequency scale for the symptom of GERD (FSSG) on decision of treatment strategy. *Intern Med* 2010; 49: 1469–1476.
 18. Holtmann G, Gapasin J. Failed therapy and directions for the future in dyspepsia. *Dig Dis* 2008; 26: 218–224.
 19. Gasbarrini G, Merra G, Candelli M et al. Evaluation of gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients before and after hydropin therapy. *Recenti Prog Med* 2010; 101: 389–392.
 20. Tack J, Blondeau K, Boecxstaens V et al. Review article: the pathophysiology, differential diagnosis and management of rumination syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 782–788.
 21. Al Samaraee A, McCallum IJ, Coyne PE et al. Nutritional strategies in severe acute pancreatitis: a systematic review of the evidence. *Surgeon* 2010; 8: 105–110.
 22. Grundmann O, Yoon SL. Irritable bowel syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment: an update for health-care practitioners. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 691–699.
 23. Barkun AN, Bardou M, Martel M et al. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 1138–1145.
 24. Ducrotté P. Abdominal bloating: an up-to-date. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 (10–11 Suppl): F94–F100.
 25. Bielefeldt K, Raza N, Zickmund SL. Different faces of gastroparesis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 6052–6060.
 26. Keller GA, Ponte ML, Di Girolamo G. Other drugs acting on nervous system associated with QT-interval prolongation. *Curr Drug Saf* 2010; 5: 105–111.
 27. Ionescu D, Iancu C, Ion D et al. Implementing fast-track protocol for colorectal surgery: a prospective randomized clinical trial. *World J Surg* 2009; 33: 2433–2438.
 28. Cresi F, Marinaccio C, Russo MC et al. Short-term effect of domperidone on gastroesophageal reflux in newborns assessed by combined intraluminal impedance and pH monitoring. *J Perinatol* 2008; 28: 766–770.
 29. Kashyap P, Farrugia G. Diabetic gastroparesis: what we have learned and had to unlearn in the past 5 years. *Gut* 2010; 59: 1716–1726.
 30. Reddymasu SC, McCallum RW. Small intestinal bacterial overgrowth in gastroparesis: are there any predictors? *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e8–e13.
 31. Gupta A, Dhiman RK, Kumari S et al. Role of small intestinal bacterial overgrowth and delayed gastrointestinal transit time in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2010; 53: 849–855.
 32. Shaikh N, Ketteren MA, Hanssens Y et al. A rare and unsuspected complication of *Clostridium difficile* infection. *Intensive Care Med* 2008; 34: 963–966.
 33. Reddymasu SC, Lin Z, Sarosiek I et al. Efficacy of gastric electrical stimulation in improving functional vomiting in patients with normal gastric emptying. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 983–987.
 34. Lanuti M, Dedelva P, Morse CR et al. Management of Delayed Gastric Emptying After Esophagectomy With Endoscopic Balloon Dilatation of the Pylorus. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 1019–1024.
 35. Bishop S, Young H, Goldsmith D et al. Bowel motions in critically ill patients: a pilot observational study. *Crit Care Resusc* 2010; 12: 182–185.
 36. Lam HS, Ng PC. Use of prokinetics in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 156–160.
 37. Fujii T, Nakabayashi T, Hashimoto S et al. Successful perioperative management of patients with Parkinson's disease following gastrointestinal surgery: report of three cases. *Surg Today* 2009; 39: 807–810.
 38. Keeley PW. Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. *Clin Evid (Online)* 2009; pii: 2406.
 39. Min BH, Son HJ, Kim JJ et al. Idiopathic proximal hemimegacolon: radiologic findings and analyses of clinical and physiological characteristics. *Abdom Imaging* 2010; 35: 291–295.
 40. Di Saverio S, Catena F, Ansaloni L et al. Water-soluble contrast medium (gastrografin) value in adhesive small intestine obstruction (ASIO): a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *World J Surg* 2008; 32: 2293–2304.
 41. Almeida N, Figueiredo P, Freire P et al. The effect of metoclopramide in capsule enteroscopy. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 153–157.
 42. Chourasia D, Misra A, Pandey R et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia in a patient on long-term proton pump inhibitor therapy. *Trop Gastroenterol* 2008; 29: 172–174.
 43. Postgate A, Tekkis P, Patterson N et al. Are bowel purgatives and prokinetics useful for small-bowel capsule endoscopy? A prospective randomized controlled study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1120–1128.
 44. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 690–696.
 45. Taylor SJ, Manara AR, Brown J. Treating delayed gastric emptying in critical illness: metoclopramide, erythromycin, and bedside (cortrak) nasointestinal tube placement. *J Parenter Enteral Nutr* 2010; 34: 289–294.
 46. Kim KH, Kim TH, Choi JY et al. Acupuncture for symptomatic relief of gastroparesis in a diabetic haemodialysis patient. *Acupunct Med* 2010; 28: 101–103.
 47. Arai K, Takeuchi Y, Watanabe H et al. Prokinetics influence the pharmacokinetics of rabeprazole. *Digestion* 2008; 78: 67–71.
 48. Lee TH, Choi JJ, Kim DH et al. Gastroprokinetic effects of DA-9701, a new prokinetic agent formulated with *Pharbitis Semen* and *Corydalis Tuber*. *Phytomedicine* 2008; 15: 836–843.
 49. Takanashi H, Cynshi O. Motilides: a long and winding road: lessons from mitemincal (GM-611) on diabetic gastroparesis. *Regul Pept* 2009; 155: 18–23.

prof. MUDr. Aleš Hep, CSc.

www.fnusa.cz

e-mail: ahep@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 26. 7. 2011