

Cisapride ve Domperidone'un Ozofagus Motilitesi ve Alt Ozofagus Sginkter Basıncı Üzerindeki Etkilerinin Plasebo Kontrollü Olarak Araştırılması

EFFECT OF CISAPRIDE AND DOMPERIDONE ON OESOPHAGEAL MOTILITY AND LOWER OESOPHAGEAL SPHINCTER PRESSURE, A PLASEBO CONTROLLED TRIAL

Ahmet DOBRUCALI, Mehmet ALTIN, Murat TUNCER, Kadir BAL,
Hülya UZUNİSMAIL, İbrahim YURDAKUL, Ergun OKTAY, İsmail DİNÇ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi iç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖZET

Bu çalışmada, oral cisapride ve domperidone'un ozofagus motilitesi ve alt ozofagus sfinkteri (AÖS) üzerindeki etkileri 45 sağlıklı denek üzerinde plasebo kontrollü olarak araştırıldı. Manometrik ölçümler tek doz 10 mg cisapride, domperidone ve 5 ml plasebo (%0.9 NaCl) verilmeden önce ve verildikten 30, 60, 90 ve 120 dk. sonra yapıldı. Cisapride verilen grupta primer peristaltik dalga amplitüdü ve süreleriyle AÖS basınçlarında anlamlı artışlar saptandı (AÖS basıncı: bazal 19 ± 4 mmHg, 90 dk. da 31.7 ± 9 mmHg, $p < 0.001$ ve peristaltik dalga amplitüdü bazal 99.6 ± 26 mmHg, 90 dk. da 126.9 ± 24 mmHg, $p < 0.01$). Domperidone ve plasebo verilen gruplarda ise ozofagus motilitesi ve AÖS basınçlarında anlamlı değişiklik tespit edilmedi ($p > 0.05$). Çalışmamızın sonuçları, oral cisapride'in özofagusun motor fonksiyonunu ve AÖS basıncını artırdığını ve ilacın gastro-özofajial reflü hastalığı tedavisinde faydalı olabileceği düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Cisapride, Domperidone, Özofagus, Motilite

Türk J Gastroenterohepatoloji 1994, 5:225-229

Prokinetik ajanlar gastrointestinal traktüste kontrolden güçlendirip intraluminal transiti artırarak etki gösterirler. Bu nedenle başta gastroözofajial reflü hastalığı olmak üzere diabetik gastroparezi, idiopatik gastroparezi, progresiv sistemik skleroz, duodenal ülser hastalığı, hipokinetik konstipasyon ve intestinal psödoobstrüksiyon gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılır olmuşturlardır (1). Radyonüklid ve manometrik kayıt tekniklerinin gelişmesi bu konudaki bilgi ve tecrübelerin

Geliş Tarihi: 04.10.1994

Kabul Tarihi: 10.11.1994

Yazışma Adresi: Ahmet DOBRUCALI
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp
Fak. iç Hastalıkları ABD Gastroenteroloji BD
Cerrahpaşa / İSTANBUL

Türk J Gastroenterohepatoloji 1994, 5

SUMMARY

In this study, oesophageal motility and lower oesophageal sphincter pressure (LES) were studied in 45 healthy subjects following a single oral dose of prokinetic agents; cisapride, domperidone and placebo (0.9% NaCl). The measurements were carried out under basal conditions and 30, 60, 90 and 120 min. after oral administration of 10 mg Cisapride, domperidone or 5 ml placebo. There was a significant increase in the amplitude and duration of primer peristaltic contractions and LES pressure in the cisapride group (In 90 min vs basal condition: 31.7 ± 9 mmHg vs 19 ± 4.8 mmHg in LES pressure respectively, $p < 0.001$ and 126.9 ± 24.4 mmHg vs 99.6 ± 26.3 mmHg in peristaltic contractions respectively, $p < 0.01$). No effects on LES pressure and oesophageal motility were observed in subjects who had taken domperidone or placebo, ($p > 0.05$). This study demonstrates that oral cisapride induces a significant increase in oesophageal motor function and LES pressure which may be beneficial in the treatment of gastrooesophageal reflux disease.

Key Words: Cisapride, Domperidone, Oesophagus, Motility

Türk J Gastroenterohepatoloji 1994, 5:225-229

gittikçe artmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada, ülkemizde de sıkça kullanılmaya başlanan iki prokinetik ajan olan cisapride ve domperidone'nun ozofagus motilitesi ve alt ozofagus sfinkteri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda kullanılan iki ilacın bazı özellikleri Tablo 1de görülmektedir (1-6).

HASTALAR VE METOD

Anamnez, beden muayenesi, laboratuvar tetkikleri, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve batin ultrasonografisinde herhangi bir patoloji saptanmayan ve başka sistem hastalığı olmayan 45 sağlıklı denek çalışmaya alındı. Bir gruba Cisapride, bir gruba Domperidone ve bir gruba da plasebo (serum fizyolojik, SF) verilmek üzere 15'er kişilik üç grup oluşturuldu. Cisaprid verilen gruptaki hastaların 9'u erkek 6'sı kadın

225

Tablo 1. Domperidone ve Cisapride'in farmakolojik özellikleri.

	Domperidone	Cisapride
Etki Mekanizması	Dopamin antagonistisi	Myenterik sinir uçlarından asetilkolin salınımını kolaylaştırarak, direkt kas stimülasyonu, serotoninin antagonistisi?
Atropinle inhibisyon	Yok	Genellikle tam inhibisyon
Yarılanma süresi	7-16 saat	10 saat
Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi	30-60 dk.	60.90 dk.
Oral biyoyararlılık	%13-17	%40-50
Gastrointestinal sistem konsantrasyonu	Yüksek	Yüksek
Kan-beyin bariyerini geçme	-	-
Antiemetik etki	+	-
Doz	3-4x10 mg	3-4x10 mg
Özofagus klirensine etkisi*	-	+
AÖS basıncını artırıcı etki*	-	+
Mide boşalımı etkisi	+	+
Yan etkileri	Hiperprolaktinemi (Amenore, hafif GIS yan etkiler, galaktore), İV ilaç etkileşimleri (Benzodiazepinler, antikoagulanlar, etanol, MSS ilaçları.	Tedavi başlangıcında

*Çalışmamızın sonuçlarına göre düzenlenmiştir (1-6)

olup yaş ortalamaları 39±12 idi, (ortalama vücut ağırlığı 61±7 kg, ortalama boy 171±8 cm). Domperidone uygulanan gruptaki hastaların 8'i erkek, 7'si kadın olup yaş ortalamaları 47±11'di, (Ortalama vücut ağırlığı 47±kg, ortalama boy 167±7 cm). Plasebo verilen gruptaki hastaların da 8'i kadın, 7'si erkek olup yaş ortalamaları

42±14'tü (Ortalama vücut ağırlığı 72±10 kg, ortalama boy 170±10 cm).

Bir hafta öncesinden hiçbir ilaç kullanılmayan deneklere 12 saatlik açlık döneminden sonra özofajial manometri uygulandı. Manometrik çalışmalarda Zinetics PC polygraf motilite sistemi, pnömohidrolik kapiller infüzyon yöntemi ve dört kanallı manometrik kateter (EMC 4-S) kullanıldı. Manometrik kateterin nasogastrik yolla yutturulmasından ve kalibrasyonundan sonra "station pull through" yöntemi ile AÖS seviyesi bulunarak distal basınç algılayıcı alt özofagus sfinkteri (AÖS) seviyesine gelecek şekilde kateter özofagus içinde lokalize edildi. Lokalizasyondan 30 dk. sonra bazal ölçümler yapılarak 1. gruba 10 mg Cisaprid, 2. gruba 10 mg Domperidone ve 3. gruba da 5 ml SF manometrik kateter kanalından nasogastrik yolla verildi. Daha sonra iki saat boyunca 30'ar dakikalık aralarla dört kez daha ölçüm yapılarak primer kontraksiyonlar ve AÖS basıncındaki değişiklikler incelendi. Her ölçüm periyodundaki ortalama dalga amplitüdüleri, 30 sn ara ile oda sıcaklığında 7 ml su yutturularak yaptırılan 10 yutkunma sonrasında AÖS'nin 5 ve 10 cm üzerindeki seviyelerde oluşan 20 peristaltik dalganın ortalaması alınarak hesaplandı (7,8). Ekspirasyon sonrasında ölçülen basınç değerleri ortalamaları AÖS basıncı olarak kaydedildi. Peristaltik dalga amplitüdüleri, dalga boyları, AÖS basıncı, AÖS gevşeme oranı ve süresindeki değişimler istatistiksel olarak incelendi. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Cisaprid verilen grupta ortalama bazal AÖS basıncı 19±4 mmHg, ortalama peristaltik dalga yüksekliği 99.6±26.3 mmHg, ortalama dalga süresi 4.06±0.6 sn, AÖS gevşeme oranı %78±9, gevşeme süresi 7.6±1 sn. idi. İlaç verildikten sonra bu parametrelerde oluşan değişimler Tablo 2'de görülmektedir. AÖS basıncı ve dalga yüksekliği 30 dk.dan itibaren anlamlı olarak artmakta, 90 dk.dan sonra en yüksek değere ulaşmaktadır (Sırasıyla 31.7±9 mmHg ve 126.9±24 mmHg, p<0.001 ve p<0.01). Ortalama dalga süreleri ise 30 dk.dan sonra artma göstermekle birlikte ancak 90 ve

Tablo 2. Cisapride uygulanan grupta, ilaç verilmesinden önce ve sonraki değerler (Sonuçlar ortalama + SD olarak verilmiştir).

Parametreler	Bazal	30'	60'	90'	120'
AÖS basıncı (mmHg)	19±4.8	24.9±9.2 (p<0.02)	29.9±13.1 (p<0.01)	31.7±9 (p<0.001)	92.9±12.4 (p<0.01)
Peristaltik Dalga yüksekliği (mmHg)	99.6±26.3	104.3±27.5 (p>0.05)	125.8±30.5 (p<0.02)	126.9±24.4 (p<0.01)	116.3±28.12 (p<0.05)
Dalga süresi (sn)	4.06±0.6	4.36±1.07 (p>0.05)	4.63±1.48 (p>0.05)	5.13±1.35 (p<0.05)	4.9±1.06 (p<0.05)
AÖS gevşeme oranı (%)	78±9	77±6 (p>0.05)	80±11 (p>0.05)	82±9 (p>0.05)	81±6 (p>0.05)
AÖS gevşeme süresi (sn)	7.66±1.1	6.86±0.8 (p>0.05)	6.73±0.7 (p>0.05)	6.4±0.5 (p<0.05)	6.93±0.4 (p>0.05)

Tablo 3. Domperidone uygulanan grupta ilaç verilmesinden önce ve sonraki değerler (Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verilmiştir).

Parametreler	Bazal	30'	60'	90'	120'
AÖS basıncı (mmHg)	17.34 \pm 6.04	17.39 \pm 9.23 *	18.84 \pm 8.38 *	17.23 \pm 7.5 *	16.1 \pm 7.47 *
Peristaltik Dalga yüksekliği (mmHg)	96.73 \pm 31.5	104.1 \pm 42.76 *	102.5 \pm 33.49 *	105.3 \pm 42.56 *	104.2 \pm 38.14 *
Dalga süresi (sn)	4.64 \pm 1.33	4.52 \pm 1.27 *	4.94 \pm 1.19 *	5.53 \pm 2.16 *	5.06 \pm 1.81 *
AÖS gevşeme oranı (%)	88 \pm 4	86 \pm 2 *	83 \pm 9 *	86 \pm 6 *	84 \pm 7 *
AÖS gevşeme süresi (sn)	7.53 \pm 0.63	7.2 \pm 0.56 *	7.13 \pm 0.35 *	7 \pm 0.37 *	7.2 \pm 0.41 *

*p>0.05

Tablo 4. Plasebo uygulanan grupta SF verilmesinden önce ve sonraki değerler (Sonuçlar ortalama \pm SD olarak verilmiştir).

Parametreler	Bazal	30'	60'	90'	120'
AÖS basıncı (mmHg)	17.86 \pm 5.53	16.61 \pm 3.50 *	18.37 \pm 5.92 *	17.12 \pm 6.61 *	17.76 \pm 5.06 *
Peristaltik Dalga yüksekliği (mmHg)	109.3 \pm 28.63	106.9 \pm 22.65 *	112.38 \pm 26.98 *	113.33 \pm 22.44 *	107.71 \pm 31.64 *
Dalga süresi (sn)	3.99 \pm 0.7	4.39 \pm 0.7 *	4.19 \pm 1.45 *	4.40 \pm 0.98 *	4.39 \pm 0.77 *
AÖS gevşeme oranı (%)	97	91 *	96 *	99 *	92 *
AÖS gevşeme süresi (sn)	7.69 \pm 0.63	7.61 \pm 0.5 *	7.53 \pm 0.7 *	7.30 \pm 0.63 *	7.46 \pm 0.51 *

*p>0.05

120 dk.larda bazal değerlere göre anlamlı artışlar saptanmıştır (sırasıyla 5.13 \pm 1.35 mmHg ve 4.9 \pm 1 mmHg, p<0.05). Yutkunma sırasındaki minimum AÖS değerleri ve gevşeme oranları arasında anlamlı fark tesbit edilmemiştir (p>0.05). Ortalama AÖS gevşeme süresi bazal değerlere nazaran azalma göstermekle birlikte bu değişiklik sadece 90 dk.da istatistiksel olarak anlamlı hale gelmiş (6.4 \pm 0.5 sn, p<0.05) ve 120 dk.da tekrar artmaya başlamıştır (p>0.05).

Domperidone uygulanan grupta ortalama bazal AÖS basıncı 17.34 \pm 6 mmHg, ortalama dalga yüksekliği 96.7 \pm 3 mmHg, ortalama dalga süresi 4.4 \pm 1.3 sn, yutkunma sırasındaki AÖS gevşeme oranı %88 \pm 4, gevşeme süresi ise 7.5 \pm 0.6 sn. bulunmuş, ilaç verildikten sonra 30, 60, 90 ve 120 dakikalarda bu parametrelerin hiçbirinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır (p>0.05. Tablo 3).

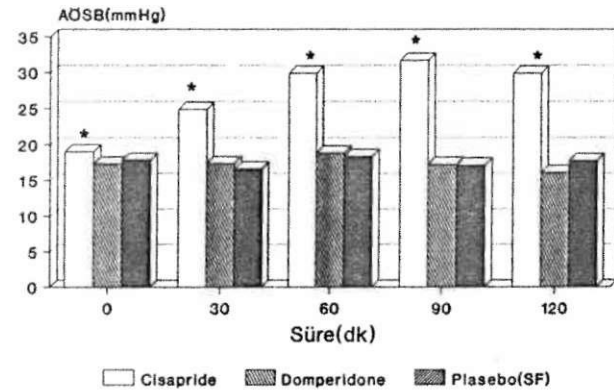
Plasebo verilen grupta ortalama AÖS basıncı 17.86 \pm 5.53 mmHg, ortalama dalga yüksekliği 109.3 \pm 28.63 mmHg, ortalama dalga süresi 3.99 \pm 0.7 sn. yutkunma sırasındaki AÖS gevşeme oranı %97 ve AÖS gevşeme süresi 7.69 \pm 0.63 sn olarak bulunmuştur. SF verilmesinden sonraki 30, 60, 90 ve 120

dk.larda anlamlı değişiklik tespit edilmemiştir (p>0.05, Tablo 4) (Şekil 1 ve 2).

Çalışma sırasında hastaların hiçbirinde verilen ilaçlara bağlı yan etki gözlenmemiştir. Yalnızca cisaprid verilen gruptaki hastaların işlem sırasında karında gurlu hissetmeleri dikkati çekmiştir.

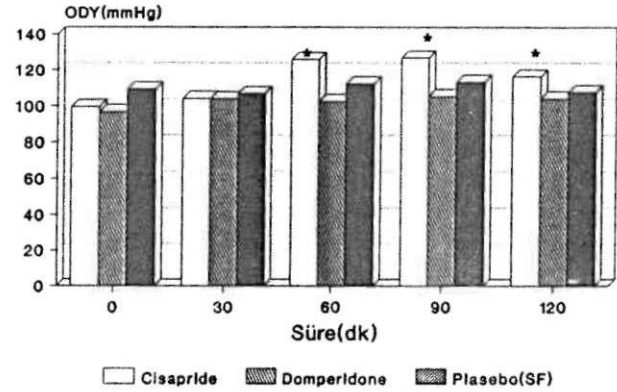
TARTIŞMA

Genellikle Kronik ve tekrarlayıcı bir gidiş gösteren gastroözofajial reflü hastalığının (GÖRH) patogenezinde çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Özofajial klirensin yetersiz oluşu, AÖS basıncının düşüklüğü ve/veya uygun- suz gevşemesi ve gecikmiş mide boşalımı bunlar arasında sayılabilir. Hastalığın tedavisinde küratif ve proflaktik yaklaşım gereklidir. Asit salimini engelleyen ilaçlar (H₂ reseptör blokerleri ve Omeprazol) etkili tedavi sağlayan ajanlar olarak bilinmekle beraber, gastroözofajial reflü hastalığının patogenezinde asit dışında, yukarıda bahsedilen diğer faktörler de önemli rol oynadığından bu faktörleri etkileyen prokinetik ajanlar hastalığın tedavisinde sıkça kullanılmaya başlanmıştır (9). Günümüzde Metoclopramid, Domperidone ve Cisapride bu amaçla kullanılmakta olan üç ajandır. Ancak son yıllar-



AÖSB: Alt Özofagus Sfinkter Basıncı
SF: Serum Fizyolojik
*p<0.05

Şekil 1.



ODY: Ortalama Dalga Yüksekliği
SF: Serum Fizyolojik
*p<0.05

Şekil 2.

da Metoclopramid kullanımı yerini diğer iki ajana bırakmıştır (1,10).

Domperidone'un GÖRH'ndaki semptomları azalttığı birçok araştırmacı tarafından belirtilmekle beraber sadece bir çalışmada endoskopik ve histolojik iyileşme sağlanabildiği gösterilmiştir (1,11). Masci ve arkadaşları Domperidone alan hastalarda semptomların düzeldiğini, histolojik ve endoskopik iyileşme görüldüğünü ve elde edilen sonuçların H₂ reseptör blokerleri ile elde edilenlerle aynı olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte diğer iki çalışmada mukozal iyileşme elde edilemediği, ilacın özellikle bulantı ve kusmaların eşlik ettiği reflülerin tedavisinde faydalı olabileceği vurgulanmıştır (4,6,12). Çalışmamızda oral verilen 10 mg Domperidone'un, özofagusdaki primer peristaltik dalga amplitüdü ve süreleriyle AÖS basınçlarında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı görülmüştür (Tablo 3). Domperidone'un GÖRH'daki faydalı etkisi, muhtemelen mide boşalmasını artırıcı etkisinden kaynaklanmaktadır (1). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar da Domperidone'un GÖRH'da sınırlı bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda Cisapride'in GÖRH'ndaki semptomlarda belirgin azalma ve mukozal inflamasyonda düzelmeye sağladığı (5,6,13), ilacın H₂ reseptör blokerleri kadar etkili olduğu (14) ve bu ajanlarla kombine edildiğinde daha iyi sonuçlar alındığı saptanmıştır (15). Bunun yanında Cisapride'in özofajitin nüksünü önlediği Toussaint ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (10). Ayrıca Cisapride'in özofagus motilitesi ve AÖS basıncını artırması yanında mide boşalmasını da belirgin olarak artırdığı bildirilmiştir (16). Araştırmamızda oral verilen 10 mg Cisapride'in 30 dk.dan sonra özofagusdaki primer peristaltik dalga amplitüd ve sürelerinde ve AÖS basınçlarında anlamlı ölçüde artış yarattığı tesbit edilmiştir. İlacın etkisi, literatürde bahsedilen farmakodinamik özelliklerine uygun olarak, 30 dk.dan itibaren başlamakta ve 60 dk.dan sonra en yüksek seviyelere

ulaşmakta, 120 dk.dan sonra tekrar azalmaya başlamaktadır (Şekil 1 ve 2). Literatürde bildirilen ve bizim elde ettiğimiz sonuçlar Cisapride'in GÖRH'da etkili bir tedavi sağlayabileceği fikrini desteklemektedir (3,10,13,14,16).

Günümüzde Omeprazol'un tedavi alanına girmesiyle GÖRH tedavisinde iyi sonuçların olması prokinetik ajanların kullanılmasını sınırlamış görünmekteyse de omeprazol'un uzun süreli kullanımındaki sakıncalar göz önüne alındığında prokinetik ajanların, hastalığın tedavisi ve özellikle nüksünü önleme bakımından hala değerli bir yere sahip oldukları açıktır. Bu konuda özellikle Cisapride, gerek yan etki azlığı, gerek hastalar tarafından iyi tolere edilebilmesi ve gerekse özofagusun motor fonksiyonları üzerindeki belirgin etkisi bakımından GÖRH tedavisinde parlak bir geleceğe sahip gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Scahpira M, Henrion J, Heller FR. The current status of gastrointestinal prokinetic drugs. Acta Gastro-Enterol Bel 1990; 53:446-57.
2. Lauritsen K, Laurits S, Rask-Madsen J. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (Part 1). Clin Pharmacokinetic 1990; 19(1):11-31.
3. McCallum RW, Prakash C, Campoli DM, Goa KL. Cisapride, a preliminary review. Drugs 1988; 36:652-81.
4. Brodgen RN, Carmine A, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Domperidone, a review. Drugs 1982; 24:360-400.
5. McCallum RW. Review of Current status of prokinetic agents in gastroenterology. Am J Gastroenterol 1985; 80:1008-16.
6. Reynolds JC. Prokinetic agents: a key In the future of gastroenterology. Gastroenterol Clin North Am 1989; 18:437-57.

7. Sivri B. Özofagus motilitesi Kayıt tekniği. Özofagus motilitesi ve 24 saat pH monitorizasyonu. Türk Gastroenteroloji Derneği Motilite grubu toplantısı Nisan 1994:41-61.
8. Barlas N. Özofagus motilitesi fizyolojisi. Özofagus Motilitesi ve 24 saat pH monitorizasyonu. Türk Gastroenteroloji Derneği Motilite grubu toplantısı Nisan 1984:1-41.
9. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease. İn: Management of gastrointestinal diseases. Ed. Winawet S J. New York, Gower Med Publishing 1992:1:1.2-1.44.
10. Toussaint J, Grossuin A, deruyttere M, Huble F, Devis G. Healing and prevention of relapse of reflux oesophagitis by cisapride. Gut 1991; 32:1280-85.
11. Masci E, Testoni PA, Passareti S, Guslandi M, Tittobello M. A comparison of ranitidine, domperidone maleate and ranitidine + domperidone maleate In short term treatment of reflux oesophagitis. Drugs Expt 1 clin Res 1985; 10:687-92.
12. Grande L, Lacima G, Ros E. Lack of effect of metoclopramide and domperidone on oesophageal peristalsis and oesophageal acid clearance in reflux oesophagitis. A randomized double blind study. Dig Dis Sci 1992; 37(4):583-8.
13. Evreux M, Galrnich JP, Soule J, Vitaux J, Zeitoun P. Endoscopic and clinical evaluation of cisapride and cimetidine in reflux oesophagitis. Gastroenterology 1988; 94:A120
14. Janish HD, Huttemann W, Bouza MH. Cisapride versus ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. Hepato-Gastroenterol 1988; 35:125-7.
15. Galrnich JP, Brandstatter G, Evreux M, Hentschel E, Kerstan E, et al. Combined therapy with cisapride and cimetidine in severe reflux oesophagitis, a double blind controlled trial. Gut 1988; 29:675-81.
16. Abell IL, Camilleri M, Dimagno EP, Hench VS, et al. Long term efficacy of oral cisapride in symptomatic upper gut dysmotility. Dig Dis Sci 1991; 36(5):616-20.