

Další využití nacházejí prokinetika u dalších patologických stavů, které jsou způsobeny změnou motility GIT. Jako příklad lze uvést obstrukci, dráždivý tračník, syndrom střevní pseudoobstrukce, gastroparézu, biliární dyskinezi a jiné chronické stavy provázené zvracením a nauzeou. Ovšem na většinu z těchto indikací působící prokinetika, př. prukaloprid či trimebutin nejsou v České republice v běžné praxi dostupná (1, 4).

Vzhledem k heterogenitě patofyziologických příčin onemocnění GIT je obtížné najít „ideální“ prokinetikum, které by mělo dostatečnou účinnost, bylo vhodné i pro kauzální léčbu a zároveň bezpečné pro dlouhodobé užívání (3).

Právě z důvodu nevyhovující bezpečnosti již v minulosti došlo ke stažení některých poměrně účinných prokinetik z celosvětového trhu (3). Jedná se především o látky cisaprid a tegaserod (oba serotoninergní agonisté), které způsobovaly závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky (1, 3).

Tento článek se dále bude zabývat pouze prokinetiky aktuálně registrovanými na trhu v České republice, a to metoklopramid, cinitapridu a itopridu.

Prokinetika v České republice

Mezi aktuálně dostupná prokinetika na trhu v České republice patří itoprid, metoklopramid a nově také cinitaprid. Donedávna užívaným prokinetikem byl také domperidon, periferní D2 antagonist s indikacemi při nauce a zvracení. Pro závažné nežádoucí účinky, včetně arytmií a náhlých úmrtí, je stahován z trhu v EU (1, 3).

Metoklopramid

Metoklopramid je prokainamidový derivát, který stejně jako domperidon inhibuje D2 dopaminové receptory. Zároveň je inhibitorem 5HT₃ serotoninových receptorů v mozku, D2 receptorů a muskarinových receptorů ve střevě. Na periferních 5HT₄ receptorech působí jako agonista. Metoklopramid je efektivní antiemetikum působící na spouštěcí zónu chemoreceptorů, ale slabší prokinetikum ve střevě. V současnosti nemáme dostatek relevantních studií, které by dokazovaly účinnost a bezpečnost u gastroparézy a jiných gastrointestinálních motilitních onemocnění

(13). Svého hlavního farmakologického účinku dosahuje metoklopramid prostřednictvím antagonistického působení na dopaminových receptorech, což je ale také hlavní příčinou jeho nežádoucích extrapyramidových účinků (přechází dobře přes hematoencefalickou bariéru) (1, 3, 13). Vzhledem k závažným neurologickým nežádoucím účinkům by, z rozhodnutí Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA), mělo být jeho užití omezeno na maximálně 5 dní a jen v indikaci léčby symptomatického zvracení a nauzey (pooperační, po chemoterapii atd.) (14). Při dlouhodobém užívání metoklopramidu se mohou objevit endokrinní poruchy v souvislosti s hyperprolaktinemií. Taktéž dochází k rychlému rozvoji tolerance, která se popisuje již po dvou týdnech terapie. Jako jediné prokinetikum jej lze aplikovat injekčně (1, 15). Z interakcí metoklopramidu lze zmínit snižování účinnosti léčby levodopou nebo dopaminergními agonisty u Parkinsonovy choroby, společně s alkoholem nebo látkami s tlumícím účinkem na CNS se zvyšuje sedativní efekt metoklopramidu a k potenciaci extrapyramidálních nežádoucích účinků dochází v kombinaci s neuroleptiky (15).

Cinitaprid

Jedná se o benzamid, který působí jako agonista serotoninových receptorů 5HT₄ a 5HT₁, antagonist 5HT₂ a D₂ dopaminových receptorů. Cinitaprid je neselektivní prokinetikum (14, 17). Podávání u zvířat prokázalo prokinetický účinek od dolního jícnového svěrače až k tlustému střevu. V humánní medicíně je indikován u dospělých pacientů k léčbě mírné až středně závažné dysmotilitní dyspepsie a jako adjuvantní léčba GERD v případech, kdy léčba PPI není dostačující, kdy snižuje počet a trvání refluxních epizod, a tím napomáhá zmírňovat symptomy tohoto onemocnění (12, 17).

Efektivitu cinitapridu v léčbě GERD dokládá randomizovaná studie z roku 1992, ve které byla hodnocena účinnost a bezpečnost cinitapridu oproti metoklopramidu a placebo na pacientech s GERD bez antisekreční terapie. Efektivita cinitapridu se ukázala vyšší než u metoklopramidu a placebo (14).

V letech 2010 až 2011 byla realizována randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentric-

ká studie fáze III, která porovnávala účinnost a bezpečnost cinitapridu s domperidonem po dobu 4 týdnů. Cinitaprid byl účinný, dobře tolerovaný a prokázal srovnatelnou efektivitu s domperidonem v redukci postprandiálních symptomů, přičemž vykazoval lepší úlevu od dyspeptických obtíží. Studie rovněž potvrdila jeho schopnost zkrátit dobu vyprazdňování žaludku, zejména u pacientů s předčasnou sytostí, nadýmáním a říháním. Mezi limity studie hodnotící účinnost cinitapridu patří malý vzorek pacientů a nevalidovaný hodnotící dotazník. U několika pacientů také došlo k arytmiím, které však nebyly fatální a spontánně vymizely (17).

Přestože účinnost cinitapridu u FD byla ověřena klinickými studiemi, status léčby cinitapridem u FD ve srovnání s jinými prokinetiky zůstává nejasný, zejména s ohledem na velmi malý počet provedených studií (9). Například přímé porovnání cinitapridu a itopridu dle efektivnosti a bezpečnosti obou přípravků v léčbě FD není v současné době k dispozici (14).

Cinitaprid je rychle absorbován po perorálním podání (14) a podléhá významnému metabolismu při prvním průchodu jícnu (FPE, first pass efekt). Metabolizace v játrech probíhá především prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 a v menší míře také CYP2C8. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo přibližně za dvě hodiny po podání (12).

Doporučené dávkování cinitapridu je 1 mg třikrát denně, přibližně 15 minut před jídlem. Přestože in vitro studie naznačují možnost prodloužení srdeční repolarizace tímto léčivem, výsledky in vivo studií provedených na zvířatech i lidech neprokázaly žádné významné změny v elektrokardiogramu (EKG), zejména na QT intervalu. Cinitaprid potencuje účinek fenothiazidů a dalších antidopaminergních léčiv působících na CNS. Naopak atropinová anticholinergika a opioidní analgetika mohou jeho účinek snižovat. Při současném podávání s alkoholem a jinými látkami s tlumivým účinkem na CNS dochází k zesílení sedativních účinků. Vzhledem k metabolizaci cinitapridu prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 může při jeho současném podávání s inhibitory tohoto enzymu docházet k lékovým interakcím. Dle souhrnných údajů o přípravku (SmPC) má cinitaprid rovněž výrazný vliv na schopnost řízení motorových vozidel nebo obsluhu strojů, což