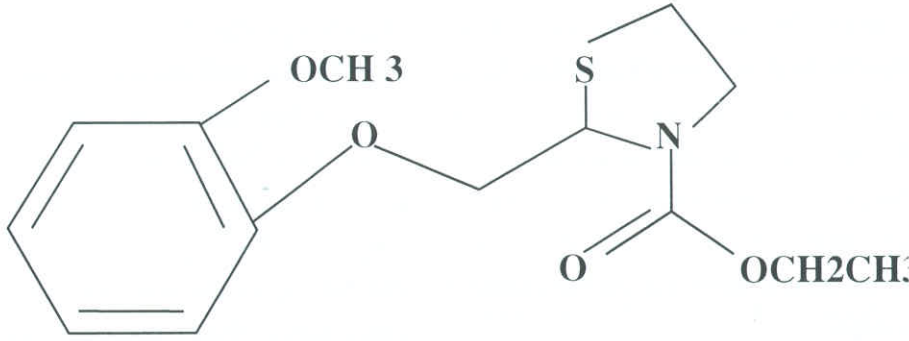


ECZACILIK ALANINDA YENİ ÇALIŞMALAR

MOGUİSTEİN YENİ BİR PERİFERAL NON-NARKOTİK ANTITUSSİF DROG



Moguistein

((R,S) -2(2-metoksifenoksi)-metil-3-etoksi karbonil-asetil-1,3-tiyazolidin

Moguistein üzerinde birçok araştırma yapılmış, yeni bir antitussifdir. Bu araştırmaların ilkinde Moguistein'in antitussif etki profili tanımlanmıştır. ⁽¹⁾

Bunun için denek olarak ginea domuzları kullanılmış ve sitrik Ac'tin, capsaicinin, mekanik ve elektriksel stimülasyonların sebep olduğu öksürük üzerinde peroral ve oral olarak verilen Moguistein'in antitussif aktivitesi tesbit edilmiştir.

Sitrik Ac. testi sonucunda Moguisteinin ED50 dozu 25,2mg/kg iken Kodeininki 29,2mg/kg'dı. Ayrıca Moguisteinin tekrar eden dozlamalardaki öksürük

inhibisyon %'si tek dozununki ile benzerdi: % 64-70. Kodein içinde durum hemen hemen aynıydı: %64-71. Capsaicin testinin sonucunda Moguisteinin ED50 dozu 19.3 mg/kg iken, benzer bir değerle Kodeinin ki 15.2mg/kg'dı. Mekanik uyarı testinin sonucunda Moguisteinin ED50 dozu 22,9 mg/kg iken Kodeininki 26,4'dü.

Elektriksel uyarı testi sonucunda p-o olarak verilen Moguisteinin ED50 dozu 12.5 mg/kg, Kodeininki ise 13.9 mg/kg'dı. i.c.v. verilişte ise Moguisteinin anlamlı bir antitussif etkisi yoktu. Oysa Kodein ve deskrometorfan doza bağlı olarak anlamlı ve süratli bir anti-

ODAMIZ ÜYESİ
UZM. ECZ.
CENGİZ ERTAŞ'IN
FARMAKOLOJİ
A.B.D UZMANILK
TEZİNDEKİ
ARAŞTIRMALARI

tussif aktivite sergilediler. Örneğin Kodeinin 10 mikro gram dozda 3 dakika içinde öksürüğün %78 oranında baskıladı.

Moguisteinin etki mekanizmasını açıklamak için yapılan testlerde bir opioid reseptör antagonisti olan naleksone kullanıldı. Sitrik Ac. aerosolüne ve elektriksel uyarıya maruziyetin oluşturduğu öksürük tiplerinde Moguisteinin ve Kodeinin çeşitli dozlarının verişinden önce 5 mg/kg subkutan (s.c) naleksone verilisinin her iki drogun antitussif etkinliği üzerindeki etkisi test edildi.

Naleksone Kodeinin antitussif etkisini belirgin bir şekilde antagonize ederken Moguisteinin antitussif etkisi üzerine herhangi bir etkisi yoktu. Ve sıçanların beyin korteks homojenizatları kullanılarak yapılan bağlanma testinde Moguistein naleksone'un bağlandığı opioid reseptörlere hiç bir afinite göstermezken Kodein yüksek bir afiniteye sahipti.

Bir bütün olarak çalışmanın sonucunda varılan kanı Moguistein'in oral ve peroral olarak çeşitli dozlarda elektriksel veya mekanik uyarı tarafından veya capsaicin, sitrik Ac. gibi kimyasal iritanlar tarafından ginea domuzlarında uyarılan öksürüğün önlenmesinde kodein kadar etkili bir antitussif ajan olduğudur.

Moguisteinin Kodeinin aksine antitussif etkisinin Naleksone tarafından bloke edilmemesi ve yine kodeinin aksine opioid reseptörlere karşı afinite göstermemesi onun etkisinin santral düzeyde olmadığını gösterir. Bir antitussif drogun santral etkili olup olmadığının tesbiti için en geçerli yollardan biri olan direct i.c.v. verilişten sonra drog farmakolojisi tesbiti testi Moguistein uygulanmış ve Kodeinin aksine net

olarak bu veriliş yoluyla herhangi bir antitussif etkiye sahip olmadığı tesbit edilmiştir. Bu veride Moguisteinin antitussif etkisinin santral olmadığını fakat etkisini periferel düzeyde gösterdiğini doğrular.

Ayrıca Moguisteinin yine Kodeinin tersine tekrar edilen dozlarda ginea domuzlarında antitussif etkinliği açısından toleransa sebep olmaz ve normal ventilasyonu deprese etmez.

Moguisteinin etkisini periferel olarak gösterdiği öne sürülmüştü. Periferel düzeyde öksürüğün en önemli sebeplerinden biri mikrovasküler sızıntıyla oluşan enflamasyon ve onun sebep olduğu havayolları hiperaktivitesidir. Havayollarında enflamasyon ve hiperaktiviteye sebep olan çeşitli iritanların etkilerine karşı Moguisteinin antienflamatuvar etkinliğini in vivo olarak araştırılmıştır. (2) Bu araştırma için ginea domuzları sigara dumanı, platenet agreg edici faktör (PAF) histamin, asetilkolin, capsaicin gibi iritanlara maruz bırakılmış ve çeşitli dozlarda Moguisteinin etkinliği tesbit edilmiştir. Araştırma veriler göstermiştir ki: 30 mg/kg peroral ve 2.5mg/kg i.m. dozlarda Moguistein sigara dumanının deneklerde sebep olduğu mikrovasküler sızıntıyı, enflamasyonu ve hiperaktiviteyi azaltmış, bronşiyal lümendeki patolojik değişimleri engellemiştir. Aynı veriliş yolları ve dozlarda PAF infüzyonunun oluşturduğu hiperaktiviteyi azaltmış ancak capsaicin oluşturduğu mikrovasküler sızıntıyı ve enflamasyonu önleyememiştir. Ve yine PAF, histamin ve asetilkolin tarafından sebep olunan brokospazm üzerine etkisidir.

Sonuç olarak Moguisteinin bronkodilatör özelliği yoktur. Bununla birlikte Moguisteinin periferel antitussif

etkisi yalnızca onun antienflamatuar karakteriyle açıklanamaz. Çünkü Moguistein capsaicinin sebep olduğu öksürüğü bloke ediyorken, capsaicin tarafından sebep olunan enflamasyon üzerine etkisizdir. Tüm bu sonuçlar Moguisteinin antienflamatuar özelliklere de sahip bir ajan olduğu kanısını doğurur. Hemde drogun antienflamatuar etkisini gösterdiği dozlarla antitussif etkinliği gösterdiği dozlar özdeştir. Bu yüzden de ACE inhibitörlerinin bir yan etki olarak ürettiği öksürüğün tedavisinde de araç olarak kullanılabilir. Moguisteinin bu öksürük tipi üzerindeki etkiside test edilmiştir.(3) Bu araştırma için yine ginea domuzları üzerinde capsaicinin sebep olduğu öksürük modeli kullanıldı, bir grup denek enalapril ile ayrı ayrı akut ve kronik tedaviye tabi tutuldu. Grup üzerinde Moguisteinin antitussif etkinliği dihidrokodeinin ki ile kıyaslanarak tamamlandı. Testlerde droglar oral yoldan verildi.

Akut tedavi testi sonucunda capsaicin solusyonuna 10 dakika süreyle maruziyet deneklerde 26.9 sayıda sabit kontrol öksürüğüne sebep olurken 14 günlük tedavi süresi sonunda enalapril capsaicin maruziyetine öksürük cevabını 45.6'ya çıkardı. Dihidrokodeinle aynı sonuçlar elde edildi. Kronik tedavi testinin sonucunda Moguistein enalapril ile bağlı capsaicinin sebep olduğu öksürüğün artışını doza bağlı şekilde inhibe etti.

Bir ACE inhibitörü olan enalaprilin sebep olduğu öksürük havayolları enflamasyonuna bağlı olabilir. Ki bazı antienflamatuar ajanlar tarafından (Endometazin sunıldak/da giderilmiştir. Veriler ışığında Moguisteinin daha önceden tanımlanmış anti enflamatuar karakteriyle, ACE inhibitörlerinin

sebebi olduğu öksürüğü inhibe etme yeteneği arasında bir bağ olabilir. Bir başka çalışmada Moguistein'in enantiyomerlerinin antitussif etkisini ve toksisitesini kıyaslamak için yapılmıştır. (4) Sonuç olarak moguistein'in her iki enantiyomerinde denk antitussif etkinliğe sahip olduğu söylenebilir.

Tüm bu araştırmaların sonuçları Moguistein'in klinik olarak da araştırılması gerektiği kanısını doğurur.

Uzm. Ecz. Cengiz ERTAŞ
Emek Eczanesi
Hanönü

- 1- L. Gallico, A.Borghi, et. al., Br. J.Pharmacol., 1994, 112,795-800
- 2- L. Gallico, N. Oggioni, et. al., Eur. Respir. J., 1996, 9, 1478-1485
- 3- J. Kamei, K. Morita, et. al., Eur J. Pharmacol, 1996, 312,235-239
- 4- V. Libert, et. al., J. Pharm. Pharmacol., 1996, 48,112-115