CONGRESSO NAZIONALE DELLE MALATTIE DIGESTIVE

Firenze, 3-7 Dicembre 1994

ATTI

COMUNICAZIONI E POSTER

A CURA di:
G. d'Albasio, F. Ficari

XI Simposio

V Congresso

SICP

Effetto di FK506 sulla motilità intestinale nel maiale: confronto con l'eritromicina

F. DE PONTI*, A. COSTA*, S. VACCARISI, C. GENOVESE, F. VIAZZO, P. FERRARI, S. ZANOLA, D. BARBERA, M. SPADA, M. ALESSIANI, A. CREMA*

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Dipartimento di Chirurgia, Università di Pavia

INTRODUZIONE

Alcuni macrolidi, come ad esempio l'eritromicina, sono stati proposti come procinetici per la loro azione stimolante sulla motilità gastrointestinale, azione che si esplicherebbe tramite stimolazione dei recettori della motilina (7).

FK506 è un nuovo immunosoppressore, attualmente in sperimentazione per la prevenzione del rigetto in seguito a trapianto d'organo (4). Dal momento che questo farmaco è un macrolide, sorge spontaneo il quesito se anch'esso sia in grado di stimolare la motilità intestinale. In effetti, in uno studio comparativo degli effetti di FK506 ed eritromicina nel cane in vivo, entrambi i farmaci hanno modificato notevolmente la motilità gastroenterica (5).

Dal momento che il maiale è una specie frequentemente utilizzata come modello sperimentale nel trapianto d'organo e che non sono disponibili dati riguardanti l'effetto dell'eritromicina in questa specie, lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare comparativamente nel maiale gli effetti di FK506 ed eritromicina sulla motilità intestinale in vivo.

Per il monitoraggio della motilità intestinale, abbiamo scelto di studiare il migrating myoelectric complex (MMC), che nel maiale sarebbe uno degli eventi motori maggiormente implicati nella propulsione del contenuto intestinale (9) ed il cui venir meno sembrerebbe uno dei primi segni di rigetto in seguito a trapianto intestinale (10). Il MMC si divide in quattro fasi: la fase I è il periodo quiescente, in cui l'attività di spike è praticamente assente ed è seguita dalla fase II, durante la quale è evidenziabile un'attività di spike di tipo irregolare. La fase III corrisponde al periodo di massima attività, caratterizzato dalla presenza di un burst di spikes su ogni onda lenta. La fase IV corrisponde ad un breve periodo di attività irregolare in cui si osserva una rapida transizione dalla fase III alla successiva fase I.

MATERIALI E METODI

Sono stati utilizzati quattro maiali di sesso femminile (peso 25-30 kg), operati sotto anestesia generale in condizioni di asepsi e respirazione assistita per procedere all'impianto cronico di 8 elettrodi bipolari e 3 estensimetri lungo il duodeno ed il digiuno (3). Gli elettrodi erano così posizionati: E_1 sul duodeno discendente (15 cm a monte del legamento di Treitz) ed i rimanenti (E_2-E_8) ogni 10 cm in direzione aborale. I tre estensimetri erano posizionati rispettivamente fra le seguenti coppie di elettrodi: E_3-E_4, E_4-E_5 ed E_5-E_6.

Gli esperimenti sono stati condotti su animali svegli e a digiuno dal giorno precedente, a partire dal 15° giorno post-operatorio. L'attività mioelettrica è stata registrata mediante un

oligrafo Neuro 20 (Battaglia-Rangoni, Casalecchio di Reno, Bologna) con una costante di tempo di 0,03 s e contemporaneamente digitalizzata da un sistema computerizzato che permette il calcolo automatico del numero di spikes nell'unità di tempo (2, 3). In tutti gli esperimenti, dopo aver registrato almeno 2 MMC di controllo, si procedeva, previa blanda anestesia (ketamina i.m. 10 mg kg^{-1}), al posizionamento di un catetere in una vena auricolare e si somministrava mediante infusione endovenosa (6 ml h^{-1} per 2 ore, iniziando subito dopo il passaggio di una fase III all'elettrodo più distale) uno dei seguenti trattamenti:

1) NaCl 154 mM (placebo);
2) FK506 ad una delle seguenti dosi: 0,075 - 0,15 mg kg^{-1} h^{-1};
3) eritromicina ad una delle seguenti dosi: 0,75 - 1,5 - 3 mg kg^{-1} h^{-1}.

Tali dosi sono state scelte perché rientrano nel range terapeutico.

Le diverse fasi del MMC sono state identificate in base a criteri stabiliti precedentemente nel nostro laboratorio (3). In particolare, la fase III è stata definita come il periodo di massima attività avente la durata di almeno 3 min e propagato almeno lungo 3 elettrodi. Il periodo del MMC è stato definito come l'intervallo di tempo fra due fasi III consecutive sullo stesso elettrodo. I tracciati analogici venivano anche analizzati per individuare la comparsa di bursts di spikes a migrazione rapida: anche in questo caso, tali eventi si definivano migranti se apparivano su almeno tre elettrodi consecutivi.

Per l'analisi statistica dei risultati è stato applicato il test di Kruskal-Wallis. I dati sono espressi come media ± ES.

RISULTATI

Negli esperimenti con placebo, il periodo del MMC era 68±4 min, mentre la durata della fase III era 4,8±0,6 min. In alcuni esperimenti, durante la fase II, si è avuta la comparsa sporadica di bursts di spikes a migrazione rapida. In 2 ore di registrazione, si osservavano in media 3,3±0,7 eventi mioelettrici di questo tipo: essi migravano alla velocità di 6,3±0,9 cm s^{-1} ed erano normalmente associati ad eventi meccanici di tipo propagato.

A nessuna delle dosi somministrate, FK506 o eritromicina hanno modificato il tempo di insorgenza della fase III immediatamente successiva all'inizio dell'infusione endovenosa del farmaco (periodo del primo MMC: 75,2±9,6 e 77,2±4,8 min, rispettivamente durante infusione di FK506 ed eritromicina alla dose più alta). Anche la durata della fase III rimaneva invariata: 5,8±0,7 e 4,9±0,7 min, rispettivamente durante infusione di FK506 ed eritromicina alla dose più alta. Tuttavia, con la dose più alta di eritromicina, la seconda fase III a partire dall'inizio dell'infusione veniva anticipata (periodo del secondo MMC: 38,2±5,9 min; $p < 0.01$; fig. 1).

Anche se il periodo del MMC immediatamente successivo all'inizio dell'infusione non era influenzato da nessuno dei trattamenti, venivano invece modificate profondamente l'attività mioelettrica e meccanica durante la fase II. Infatti, ad ognuna delle dosi saggiate, sia FK506 che eritromicina hanno indotto un aumento dell'attività di spikes in fase II, con aumento significativo ($p < 0.05$) del numero di bursts di spikes a migrazione rapida (fig. 2): il loro numero era infatti 8,3±2,8 e 18,1±4,1 durante infusione della dose più alta di FK506 ed eritromicina, rispettivamente. La loro velocità di propagazione rimaneva invece invariata (6,4±1,4 e 6,7±0,9 cm s^{-1} per FK506 ed eritromicina alla dose più alta, rispettivamente).

DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato che sia FK506 che eritromicina sono in grado di stimolare la motilità nel tenue di maiale in vivo. Tale effetto stimolante è tuttavia diverso da quello mostrato dall'eritromicina nel cane o nell'uomo (6, 11), due specie in cui questo macrolide induce la quasi immediata comparsa di un MMC prematuro, mentre nei nostri esperimenti ciò si è verificato, per la sola eritromicina, dopo un primo MMC di periodo normale. Bisogna tuttavia sottolineare come l'effetto motorio indotto da FK506 ed eritromicina sia analogo a quello che si osserva con l'infusione di motilina nel maiale (1). Infatti, entrambi i farmaci hanno indotto, come la motilina,

un aumento della motilità in fase II: tale incremento era caratterizzato dalla comparsa di bursts di spikes a migrazione rapida associati ad eventi meccanici di tipo propagato. Pertanto, i dati del nostro studio sono compatibili con un'azione mediata, anche nel maiale, da recettori della motilina, nonostante uno studio recente (8) abbia proposto, per il solo FK506, un meccanismo alternativo e i recettori della motilina non siano stati finora ben caratterizzati nel maiale come in altre specie (ad esempio il coniglio).

Infine, è degno di nota il fatto che FK506 non ha modificato i parametri relativi al MMC (periodo del MMC e durata della fase III), ma ha stimolato la comparsa di bursts di spikes a migrazione rapida, associati ad eventi meccanici propagati, probabilmente di natura propulsiva. Pertanto, nell'impiego del farmaco in seguito a trapianto intestinale, si potrebbe ipotizzare, accanto all'azione immunosoppressiva, un'azione favorevole alla ripresa funzionale dell'intestino. Sono necessari ulteriori studi per chiarire questo aspetto.

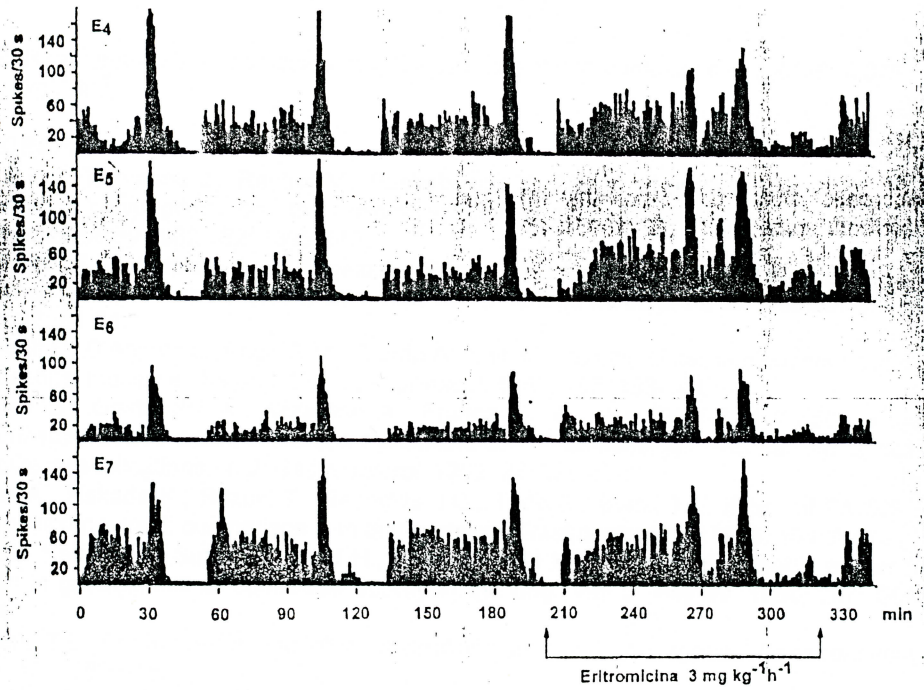

Figura 1. Esempio dell'effetto dell'infusione di eritromicina (3 mg kg^{-1} h^{-1}) in un maiale. In ordinata è indicato il numero di spikes conteggiato dal sistema computerizzato per unità di tempo (30 s). Si noti l'aumento dell'attività in fase II durante l'infusione del farmaco e l'insorgenza di un MMC prematuro dopo un primo ciclo di durata normale.

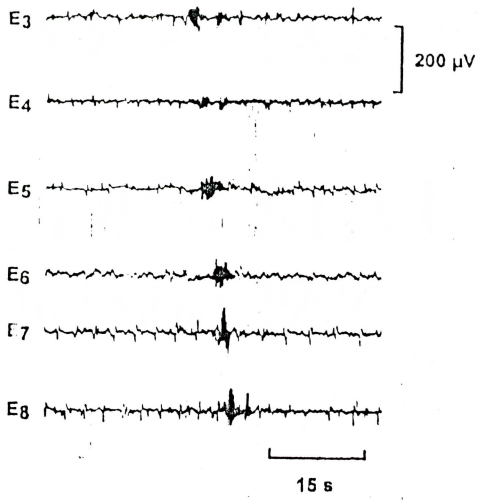

Figura 2. Burst di spikes a migrazione rapida osservato durante infusione di FK506 (0.075 mg kg^{-1} h^{-1}).

BIBLIOGRAFIA

1) Bueno L., Fiòramonti J., Rayner V., Ruckebusch Y. Effects of motilin, somatostatin and pancreatic polypeptide on the migrating myoelectric complex in pig and dog. *Gastroenterology* 1982; 82: 1395-1402.
2) De Ponti F., Bonabello A., D'Angelo L., Frigo G.M., Crema A. Quantitative analysis of intestinal electrical spike activity by a new computerized method. *Int. J. Biomed. Comput* 1988; 22: 51-64.
3) De Ponti F., D'Angelo L., Frigo G.M., Crema A. Inhibitory effects of calcium channel blockers on intestinal motility in the dog. *Eur. J. Pharmacol.* 1989; 168: 133-144.
4) Fagiuoli S., Gasbarrini A., Azzarone A., Francavilla A., Van Thiel D.H. FK506: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. Pharmacology, mechanism of action and clinical applications. *It. J. Gastroenterol.* 1992; 24: 355-360.
5) Ikoma A., Nakada K., Suzuki T., Reynolds J.C., Todo S., Starzl T.E. Effect of FK 506 on gastrointestinal tract: comparison with erythromycin. *Gastroenterology* 1993; 104: A 525.
6) Itoh Z., Nakaja M., Suzuki T., Arai H., Wakabayashi K. Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am. J. Physiol.* 1984; 247: G688-G694.
7) Peeters T.L. Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 1993; 105: 1886-1899.
8) Peeters T.L., Depoortere I., Macielag M.J., Dharanipragada R., Florance J., Marvin M.S., Galdes A. Characterization of the motilin antagonist OHM-11526. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39: 1825.
9) Rayner V., Wenham G. Small intestinal motility and transit by electromyography and radiology in the fasted and fed pig. *J. Physiol. (Lond.)* 1986; 379: 245-256.
10) Spada M., De Ponti F., Alessiani M., Costa A., Girani M., Dionigi P., Vischi S., Peloni G., Reyes J., Todo S., Crema A. Monitoring of intestinal myoelectrical activity after isolated small bowel transplantation in FK506-immunosuppressed pigs. *Transplantation Proceedings* 1994; 26: 1537-1539.
11) Tomomasa T., Kuroume T., Arai H., Wakabayashi K., Itoh Z.. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig. Dis. Sci.* 1986; 31: 157-161.