

PEPTİK ÜLSERE KARŞI KULLANILAN İLAÇLAR

Doç. Dr. Rûmeysa SUNAL *

Peptik ülser, gastrointestinal (GI) kanalda, hidroklorik asit salgılayan gastrik mukozal (pariyetal) hücrelerin herhangi bir yerinde oluşan ülserasyon (lar)'a verilen genel addir.

GI kanalda herhangi bir uyaran olmadığı sıradaki sekresyona "bazal sekresyon" denir ve bu sekresyonun hızı 0- 5 mEq / saat dir. 5.00 - 11.00 saatleri arası Bazal sekresyonun en düşük olduğu saatler, 18.00 - 1.00 saatleri arası ise en yüksek olduğu saatlerdir.

Gastrik sekresyon stimülasyonu sefalik, gastrik ve intestinal olmak üzere üç fazda olur. **Sefalik faz** : görme, koklama, tatma, çiğneme gibi uyaranlar aracılığı ile mide barsak kanalında asetilkolin (Ach) salıverilir. Ach veya kolinerjik agonistler ise, sonunda asit sekresyonuna neden olan bir dizi reaksiyonu başlatır (Şekil 1). **Gastrik faz** : mide gerilmesi gibi "mekanik", ve /veya peptid ve amino asitler gibi "kimyasal" uyarı sonucu GASTRİN salıverilir. Gastrin de pariyetal hücrelerden asit sekresyonuna neden olur, (Şekil 1), Salıverilen HCl mide pH sını 2.5 ve altına düşürürse, gastrin salıverilmesi negatif feedback ile inhibe olur. (Ör: Gastrik pH, 5.5 dan 2.5'a düşürülürse, amino asitlerin neden olduğu gastrin salınımı durur.) **İntestinal faz** : Yeterince aydınlanmamıştır ancak, yiyeceklerin ince barsaklara ulaşmasının duodenumda asit sekresyonunu başlattığı sanılmaktadır. Asit sekresyonunun artması, mukus ve bikarbonat sekresyonunu da artırır. "Kısmi" sitoproteklif bu etki PGE₂ aracılığı ile gerçekleşir. PGE₂, adenilat siklaz ve gastrin sekresyonunu da feedback inhibe eder ve dolaylı sekresyon inhibisyonu ile korumaya katkıda bulunur. Salisilatların ülserojenik etkileri, PGE₂ sentezini inhibe etmeleri nedeniyle, bu sitoproteklif etkiyi kaldırmalarından kaynaklanır.

Ülserasyon a - GI kanalı irrite eden faktörlerin artması ve/veya b- savunma mekanizmalarının bozulması sonucu oluşur. Peptik ülser semptomları; epigastrik alanda yanma, ağrıdır. Bu yanma ve ağrı duyumsaması bazan sırt veya karın bölgesinede yansıyabilir.

DUEDONAL ÜLSER : Duodenumda oluşan ülserlerdir.

GASTRİK ÜLSER : Çoğu kez 2 epitel türünün birleştiği (antrum ve fundus birleşme bölgesi gibi) yerde oluşur. Fundus pariyetal hücrelerinden salıverilen asitin, geri difüzyon ile mukozal bariyeri çatlatması ülserasyona neden olur (genellikle gatrik ülserlilerde mide pH sı normal, hatta bazen yüksektir).

ZOLLINGER - ELLISON sendromu : Pankreas ve bazen diğer endokrin bezlerde oluşan adenomalar sürekli gastrin salıverirler. Bunlara GASTRİNOMA adı da verilir. Z. E sendromunda sürekli asit sekresyonu vardır.

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Şekil 1

GI kanalındaki :

MAST HÜCRELERİ



proteolitik enzimlerle
uyarıldığında

Parakrin h. ler ve Endokrin h. lerdeki

Muskarinik reseptörler

Gastrin reseptörler



Vagal veya kolinerjik
agonistlerle
uyandırıldığında



mekanik veya kimyasal
stimülasyon sonucu salıverilen
GASTRİN ile uyarıldığında



HİSTAMİN

salıverilir



pariyetal h. deki
H₂ - reseptörleri uyarır



c AMP aracılığı ile

adenilatsiklaz aktive olur

doğrudan kolinerjik agonistlerle

doğrudan kolinerjik ajenistlerle sitosolik Ca²⁺ konsantrasyonunda artma



H⁺, K⁺ - ATP aze aktivasyonu



Hücre dışına H⁺, içine K⁺ pompalanır



membranın Cl⁻ geçirgenliği artar



HCL akümüasyonu

ANTİASİTLER :

Peptik ülser tedavisinde kullanılan en eski ilaçlardır. Gastrik lümendeki asidi nötralize ederler. Plasebo etkilerinin de olabileceği iddia edilmektedir. Antiasitlerin etkileri, kullanılan farmasötik şekle, dozaja ve midenin dolu olup olmadığına bağlıdır. (yiyecekler : mide pH sını yaklaşık 1 saat, 5'in üzerinde tutarlar; antiasitlerin nötralize edici etkilerini yaklaşık 2 saat azalır; ayrıca antiasitler boş mideden yaklaşık 30 dakika içinde atılırlar.)

Al (OH)₃ konstipasyon yapar, Mg(OH)₂ laksatif etkir. CO₃'lu antiasitler abdominal distansiyon yapar. Al'lu antiasitler renal bozukluğu olanlarda osteodistrofi, proksimal myopati, ensefalopati, dementia ve tutarıklara neden olur.

Antiasitlerle : tetrasiklin, izoniyazid, etambutol, antimuskarinikler, benzodiazepinler, fenotiyazinler, ranitidin, indometosin, fenitoin, nitroforantoin, vit. A ve flor biyoyararlanımı azalır; fosfat, atenolol ve propranolol'un biyoyararlanımı artar.

Al (OH)₃'in nötralizasyon hızı, gastrik boşalım hızından yavaştır. Aç karnına alınırsa daha etkisini göstermeden mide boşalır. Mg (OH)₂ ise mide asidini daha hızlı nötralize eder. Bu özellikleri nedeniyle Al (OH)₃ ve Mg (OH)₂ kombine edilirler.

Aluminyum hidroksit jel : AL (OH)₃ ve Aluminyum oksit karışımıdır. Mg (OH)₂ ile kombine pazarlanır.

Saklanma sırasında Al (OH)₃ nötralizasyon kapasitesinden kaybeder. (Katı farmasötik şekillerde etki kaybı, süspansiyondan daha fazladır).

Bazik Aluminyum Karbonat jel : Kimyasal yapısı açık değildir. Süspansiyon 400 mg Al (OH)₃ / 5 ml içerir. En fazla fosfat bağlayan aluminyum bileşimidir ve bu nedenle nefrolitiazis tedavisinde tercih edilir.

Dihidroksi aluminyum sodyum karbonat : Al (OH)₃ ve NaHCO₃ kombinasyonudur. Antiasid etkisi sodyum bikarbonat'ın ki gibi hızlı başlar, aluminyumunki gibi uzun sürer.

Aluminyum fosfat jel : Antiasit etki kapasitesi tartışmalıdır.

Magnezyum hidroksit : % 7 - 8.5 konsantrasyonda madde içeren magnezi sütü (milk of magnesia) denilen süspansiyon şeklinde veya kurutulmuş magnezyum hidroksit şeklinde kombine antiasit tabletlerin bileşiminde bulunur.

Magaldrati : Hidrate edilmiş magnezyum aluminattır. Tablet veya süspansiyon şeklinde kullanılır.

Sodyum bikarbonat : Suda fazla çözünmesi nedeniyle etkisi en çabuk başlayan, çabuk gelişen ancak kısa süren bir antiasittir,

Böbrek yetmezliği, kalb yetmezliği ve hipertansiyon gibi asid - baz dengesi bozukluğuna eğilimi olanlarda veya sodyum alımının düşük tutulması gereken durumlarda kullanılmamalıdır.

Sodyum bikarbonat yerine sodyum sitrat da antiasit olarak kullanılabilir, ancak sistemik alkalozaya neden olabilir.

Sodyum bikarbonatın 1 g'ı 12 mEq hidroklorik asit nötralize eder.

Kalsiyum Karbonat : Asit nötralize etmek kapasitesi yüksektir ve kuru toz halinde kullanıldığında en ucuz antiasittir. 500 mg'ı yaklaşık 10 mEq asit nötralize eder.

Antiasitler, yemeklerden 1 ve 3 saat sonra ve yatmadan önce, günde total 1000 mEq asit nötralize edecek dozda kullanılırlar.

Antiasitler, duodonal ülserlerde etkindirler, ancak 4 - 8 hafta günde 120 - 1000 mEq asit nötralize edecek doz gereği sık kullanım zorluğu getirir.

Büyük ülser yaralarında ve Zollinger - Ellison Sendromunda diğer peptik ülser ilaçları yanında kullanılırlar. Reflex özefajit de tercih edilmezler.

MUSKARİNİK ANTAGONİSTLER :

Antimuskarinik ilaçlar bazal asit sekresyonunu % 40 - 50, uyarı sonucu sekresyonu ise daha fazla inhibe ederler.

Klasik muskarinik antagonistlerin yan etkileri çok fazladır. Bu nedenle Selektif M₁ reseptör blokörleri tercih edilir.

Pirenzepin ve Telenzepin selektif M₁ blokörü ilaçlardır. Atropin kadar etkindirler ve sistemik yan etkileri çok azdır. H₂ - reseptör blokörleri kadar etkin olmamakla birlikte 50 mg/2-3 kez/gün dozda, özellikle Reflux özefajitde alt özefagal sfinkter tonüsü azalmış veya özefagal peristaltizmi bozulmuş hastalıklarda tedavi rejimine ek olarak verilir.

Duedonal ülserlerde de kullanılabilir.

H₂ - RESEPTÖR BLOKÖRLERİ :

Bu ilaçlar H₂ reseptörleri selektif bir biçimde bloke ederler. H₁ - reseptörlere etkileri yok denilebilecek kadar azdır. Vasküler yatakta ve bronşiyal düz kaslardaki H₂ reseptörlere etkimezler. H₂ - reseptör blokörleri sadece gastrik sekresyona etkirler.

Histamin, Gastrin ve Vagal Stimülasyon ile olan asit sekresyonunu inhibe ederler. Yan etki insidansları düşük ve azdır. Uzun süre asit inhibisyonu nedeniyle kandiyal peritonite yol açabilirler.

Simetidin, Ranitidin, Famotidin ve Nizatidin halen kullanılmakta olan H₂ - reseptör blokörleridir.

Simetidin ile görülen yan etkiler : Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, miyalji, deri döküntüleri, yaşlı ve/veya renalfonksiyonları bozuk hastalarda libido kaybı, impotens, jinekomasti'dir.

Ayrıca sitokrom P 450 inhibisyonu sonucu : Wanfarin, Teofilin, Renobarbital, Benzodiazepinler, Propranolol, Nifedipin, Dijitoksin, Krinidin, Meksiletin, Trisiklik Antidepresan'ların yarı ömrü uzar.

H⁺, K⁺ - ATP aze inhibitörleri (Proton Pompası inhibitörleri) : Pariyetal hücrelerin apikal membranında bulunan H⁺, K⁺ - ATP aze, asit sekresyonunun mediyatörüdür ve Proton Pompası adı verilir.

Benzimidazoller proton pompasını inhibe ederler ve asit sekresyonunu istenen düzeye indirebilirler. Omeprazol halen kullanılan proton pompası inhibitörüdür, özellikle hipergastrinemili ve H₂ - reseptör blokörleri ile kontrol edilemeyen peptik ülserlerde endikedir. Gastrik asiditeyi azaltırken, gastrik sıvı hacminde ve pepsin sekresyonunda değişikliğe neden olmaz.

30 mg/gün dozda 7 gün uygulanması ile asit sekresyonu % 90 azalır. 8 haftadan daha uzun süre kullanımı mukoza proliferasyonuna yol açabilir. Bu nedenle maksimum 8 hafta kullanım tavsiye edilir.

H₂ - blokörler gibi, omeprazol de sitokrom p 450 inhibisyonuna neden olur. Santral etkileri ihmal edilebilecek kadar azdır.

Peptik ülser ve Reflux özefajitlerde 20 - 30 mg/gün kullanılır. Zollinger - Ellison sendromunda sürekli tedavi ile neboleşmeyi hızlandırır ve ülser rekürrensini azaltır. 60 - 70 mg/gün ile hastaların % 90'ı kontrol altına alınabilir.

SUKRALFAT :

Sukroz oktosulfat ve polialuminyum hidroksit polimeridir. PH 4'ün altında yapışkan, viskoz jel haline dönüşür. Jel, epitel hücrelere dolayısıyla da ülser kraterlerine yapışır ve yaklaşık 6 saat yapışık kalır. Ayrıca Prostaglandi sentezini de artırdığı için sitoprotektif etkir.

Her yemekten önce 1 tablet (1g) ve yatmadan önce 1 tablet olmak üzere 4 - 8 haftalık tedavi uygulanır. Sukralfattan 30 dakika önce ve sonra antiasit alınmamalıdır.

Duedonal ve gastrik ülserlerde kullanılır. Konstipasyon ve ağız kuruluğu yapar.

PROSTAGLANDİNLER :

PGE₂ ve I₂ asit sekresyonunu azaltır, mukus ve bikarbonat sekresyonunu artırır. Yavaş metabolize olan PGE inhibitörü MISOPOSTOL, ülser tedavisinde çok, yüksek doz salisilat tedavisindeki hastalarda gastrik ülserleri önlemek için kullanılır.

Abortif etkisi nedeniyle gebelerde kontrendikedir. Abdominal kramp ve diyare yan etkileridir.

Ülser tedavisi gören hastaların % 50 - 75'inderekürans olur, ve tedavide kullanılan ilaç rekuraüsta farketmez. Yeni olguların 1/4 - 1/3'ün asemptomatiktir.