

Antimuskarinik ilaçlar

Midenin paryetal hücrelerinde bulunan -muskarinik **M₃-reseptörlerini** ve -gastrin hücreleri gibi asit salgısının kolinerjik stimülasyonunu sağlayan hücrelerin **M₁-reseptörlerini** bloke ederek kolinerjik tonusu azaltmaları sonucu asit ve pepsin salgısını azaltırlar.

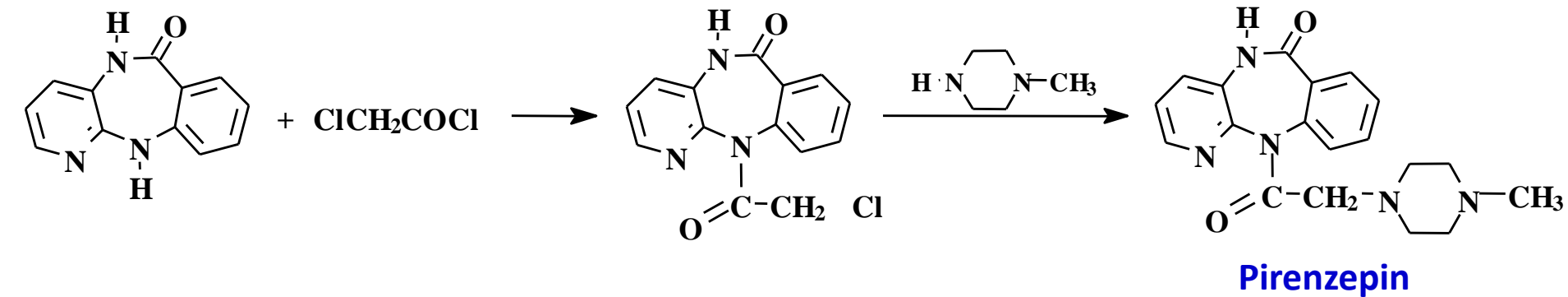
*Midenin boşalma süresini uzatırlar.

*Ayrıca antispazmolitik etkilerinin bulunması diğer ilaçlardan farklı özelliklerinden biridir ve bu etkileri nedeniyle **ağrı**nın giderilmesini sağlarlar.


Atropin, Methanthelinium Bromür, Propanthelinium Bromür, ... gibi klasik antikolinergik bileşikler stimüle edilmiş mide asit sekresyonunu azaltıcı etkilerine rağmen yan etkilerinin ciddiyeti nedeniyle bu amaçla kullanılmazlar. Ancak **Pirenzepin**, ağız kuruluğu, uyum zorluğu ve diğer yan etkilerinin az olması nedeniyle mide asit sekresyonunun inhibisyonunu sağladığı için kull.

Pirenzepin: 5,11-Dihidro-11-[(4-metil-1-piperazinil)asetil]-6H-pirido[2,3-b][1,4] benzodiazepin-6-on

Selektif etkili parasempatolitik bir ilaçtır. Muskarinik reseptörlerin sadece M₁ alt tipini selektif olarak bloke ederek gastroselektif etki gösterir. Mide asit salgısı üzerindeki yeterli inhibitör etkisinin yanısıra az da olsa parasempatolitik etkisi gözlenmiştir. Trisiklik yapıda olmasına rağmen lipofilik karaktere sahip değildir; M.S.S.ne aşırı etkisi yoktur. Mide-barsak kanalından kısmen absorbe olur dolayısıyla etki süresi uzundur.

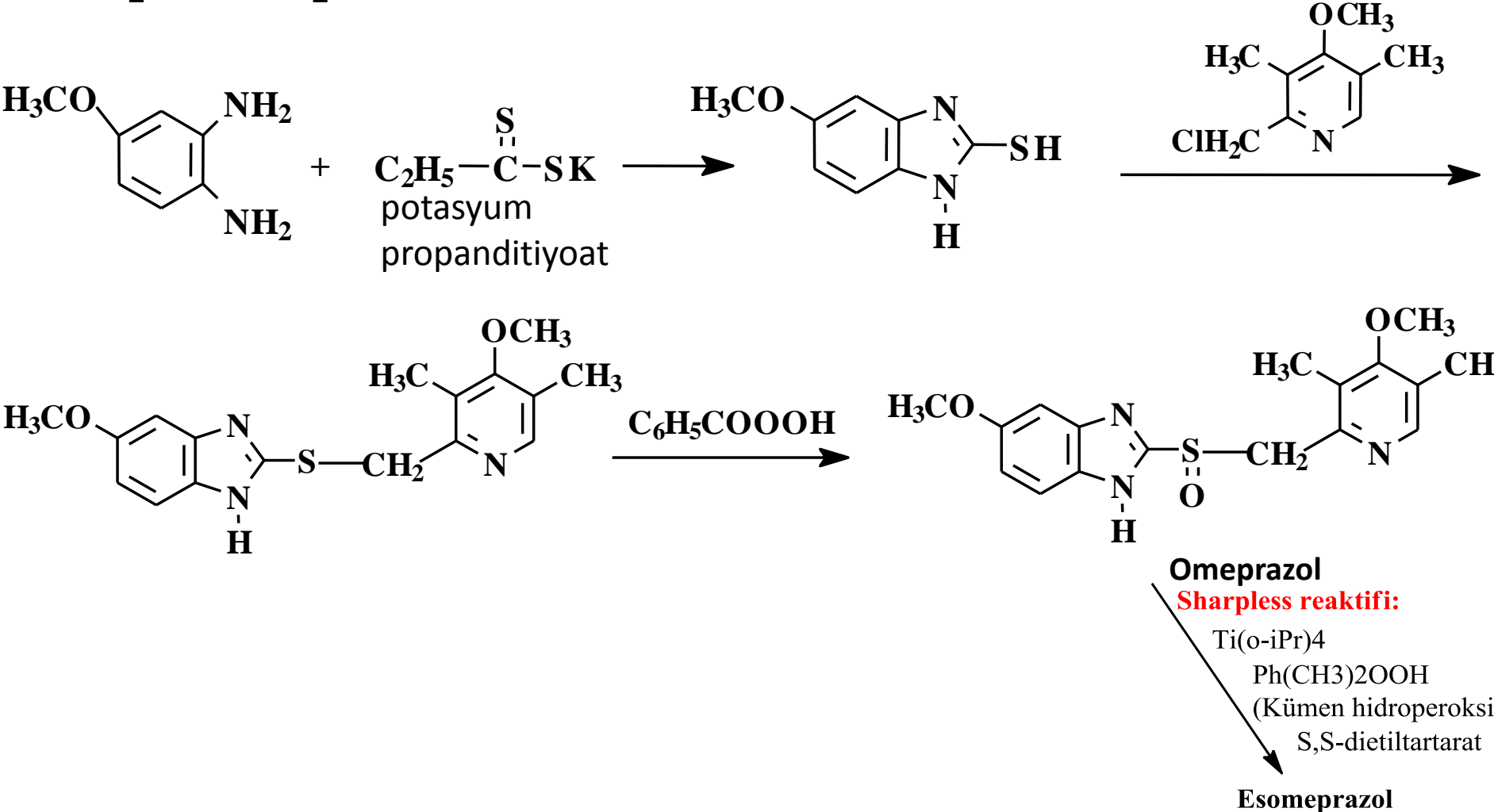


Proton pompasını inhibe eden ilaçlar

Asit salgısını H_2 reseptör blokörlerine göre farklı bir mekanizma ile bloke ederler. Sitoplazma membranlarında ve hücre dışında oluşan H^+ 'nin konsantrasyonuna bağlı olarak transportunu sağlayan proton pompası  **H^+ ve K^+ /ATPase enzimini** bloke ederek etki gösterirler.

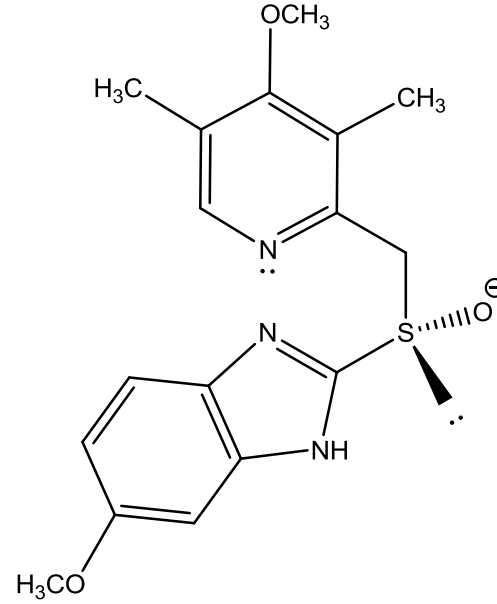
H^+ ve K^+ /ATPase enzimi sadece mide parietal hücrelerinde bulunur, sadece bu hücrelerin yöresinde var. Enzim etkisi için pH=1-2 olmalı. Nötral pH'da inaktif. Mide lümenine H^+ iyonu sekresyonunda özel rol oynayan **H^+ ve K^+ /ATPase enziminin inhibisyonu** ile mide H^+ iyon sekresyonu yüksek oranda azaltılabilir.

Omeprazol: 5-Metoksi-2-[[[4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil]sülfinil]-1H-benzimidazol



Mide asit salgısını çok güçlü bloke eden benzimidazol türevi bir ilaçtır. Omeprazol bir ön ilaçtır ve midenin asit ortamında etkin **sülfenamid** türevine dönüşerek mide asit salgısını inhibe eder.

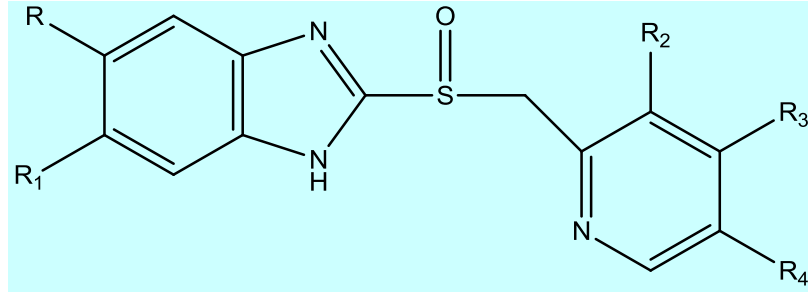
Esomeprazol (NEXIUM)



Omeprazolün **(S)** enansiyomeri
(Farmakokinetik profili daha iyi)

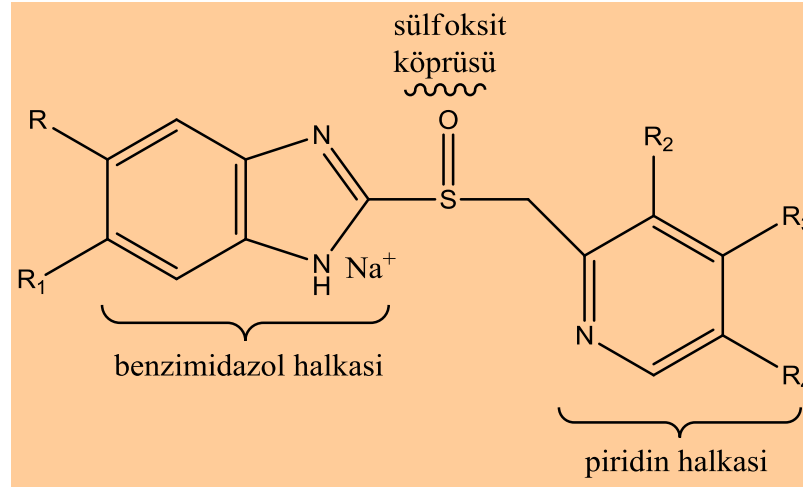
Etki gücü daha yüksek ➡ daha etkili izomer

PPI Bileşikler:



Bileşik	R	R1	R2	R3	R4
TIMOPRAZOL	-H	-H	-H	-H	-H
PICOPRAZOL	-COOCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
OMEPRAZOL	-OCH ₃	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃
LANSOPRAZOL	-H	-H	-CH ₃	-OCH ₂ CF ₃	-H
PANTOPRAZOL	-OCF ₃	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H
RABEPRAZOL sodyum	-H	-H	-CH ₃	-O(CH ₂) ₃ OCH ₃	-H
DISUPRAZOL	-H	-H	-CH ₃	-SCH ₂ CH ₃	-H

Kimyasal yapı-aktivite ilişkileri



1-Pridin ve benzimidazol halkaları değiştirilmemelidir. Aksi halde aktivite kaybı.

2-Sülfoksit köprüsü yerine -CH₂-S- ve gruplu türevler invivo etkili

-CH₂-S- invitro etkili değil. İn vivo koşullarda sülfoksite oksitlendiğini ve aktivite kazandığını gösterir.

3-Her iki halka da birbirlerine 2. konumlarından zincir aracılığı ile bağlanmalı. Konum değişikliği etki kaybı.

4-Piridin halkasında aktive edici gruplar olmalı. Benzimidazol halkası için önemli değil.

5-Piridin halkasının 6. konumu ve benzimidazol halkasının NH'ı sübstitüe edilmemeli.

Benzimidazol NH'nının asetil türevi prodrug.

Günlük doz 20-40 mg /24h (4-6 hafta)

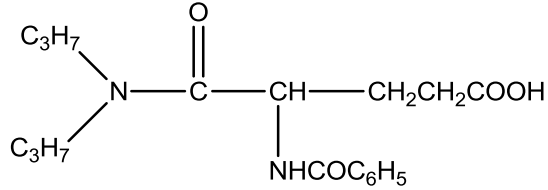
Yan etki: Gastrik karsinoma???

Antigastrin etkili ilaçlar

Gastrin heptadekapeptid yapıda GI hormon → mide asit sekresyon stimülatörü otakoit enzim

Proglumid (LİMİD) ; gastrini antagonize ederek mide asit sekresyonunu inhibe eden bileşiktir.

Ayrıca mide mukoza oluşumunu artırır.



4-(Benzoilamino)-5-(dipropilamino)-5-oksopentanoik asit

Veya DL-4-benzamido-N,N-dipropilglutaramid

Gastrointestinal Hormonlar

Sayırsız pankreas ve gastrointestinal hormonlardan pek azının (**insulin, glukagon, sekretin ve somatostatin gibi**) tedavi değeri vardır.

Ülser tedavisinde bunlardan **sekretin ve somatostatin** son yıllarda klinikte yer almıştır.

Sekretin :-İnce barsaklarda sentez edilen 27 amino asitten oluşan polipeptid.

-Pankreastan bikarbonat iyonu salınmasını sağlar.



Ülser kanamalarını önleme görevi vardır.

Somatostatin

Somatostatin-14, özel durumlarda peptik ülser tedavisinde kullanılan, hipofizden salgılanan büyüme hormonunun salınmasını inhibe eden ve 14 aminoasitten oluşan bir peptittir. Pankreastan insülin ve glukagon salgılanmasını ve ayrıca mide mukozasından asit salgılanmasını azaltır. Somatostatin-14, gastrointestinal kanamaların durdurulmasında kullanılır. Bileşimin amino asit dizilişi:



Somatostatin-14 'ün etkileri selektif değildir ve plazmada çok çabuk yıkıldığından sadece i.v. yöntemle uygulanabilir.

Sekretin gibi ülser kanamalarını önleme görevi vardır.

Koruyucu (protektif) faktörlerin güçlendirilmesi

a) Pepsin İnhibitörleri

Araştırmalar sürüyor, henüz bu amaçla tedavide kullanılan bir bileşik yok. Klinik araştırmalarda kullanılan örnek:

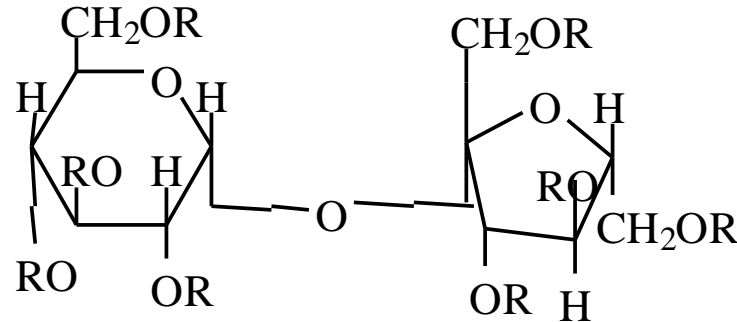
Pepstatin : Pepsin enziminin aktif bölgesine bağlanır. Oluşan kompleks ile pepsinin hücrede proteolitik etkisi önlenir.



Pentapeptid yapıda *Streptomyces testaceus*'tan izole edilen bir renin inhibitörü ve pepsin inhibitörü etkileri olan madde.

Sukralfat : Sakkaroz oktahidrojen sülfat alüminyum tuzu (ANTEPSIN, ALSUCRAL, KARFAT, ULPEPSAN)

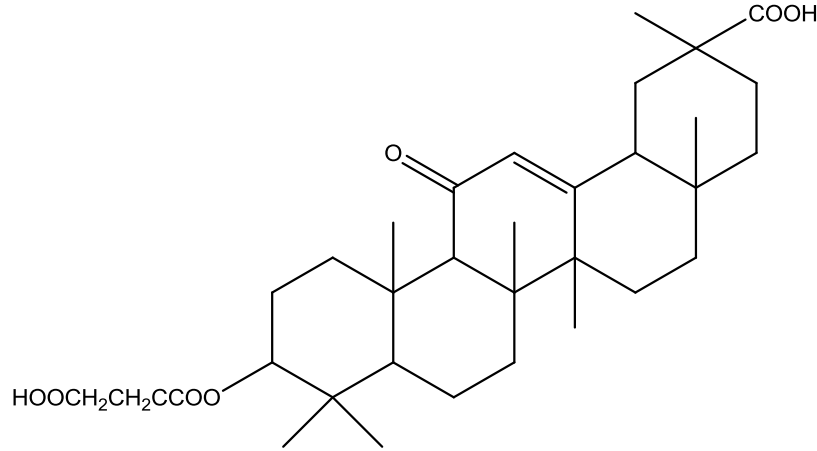
Sukroz oktasulfatın alüminyum hidroksit kompleksidir. Ülserli bölge üzerindeki protein ve fibrinojen tabakası ile kompleks yapıp yapışkan bir engel oluşturarak etki gösterir. Pepsin ve safra asitlerini adsorbe ederek pepsinin enzimatik etkinliğini azaltır. Hidroklorik asit salgılanmasını azaltmaz veya nötralize etmez. Duodenum ülseri tedavisinde kullanılır.



b) Sistemik Etkili Protektifler

Karbenoksolon Na (ULCOTER, ULCON, GASTRON, KARBENOL)

Meyan balı \rightarrow glisirizinden hareketle hazırlanır.



Mide ülseri nedbeleşmesini, mukozayı örten mukus tabakasının (mukoprotein) sentezini artırır:

-Mide mukozasının glukoproteinlerinin agresif faktörlerle yıkılımı önlenir.

-Epitel hücrelerinin DNA sentezini stimüle ederek onarımını hızlandırır.

**pH < 2 de mideden %80 absorbe olur.

pH > 2 absorpsiyon azalır. \rightarrow Antiasitlerle verilmesinin anlamı yoktur.

Yan etkileri (aldosteron benzeri):

-Su-tuz retansiyonu

-Obezite, kan basıncında artma

-Hipokalemi

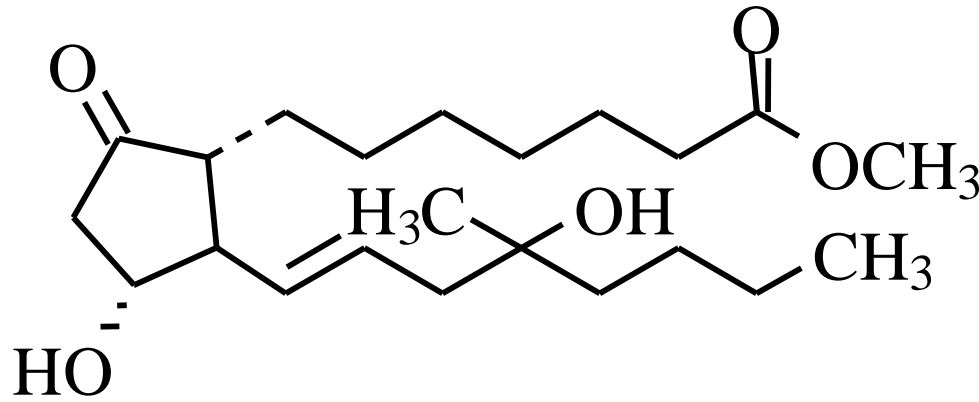
K tuzu + diüretiklerle yan etkiler giderilebilir.

c) Prostaglandin ve sitoprotektifler

GI kanalda oldukça yüksek oranlarda prostasiklin (PGI_2) ve PGE_2 bulunur. İlaç olabilirler: **Mide asit sekresyonu önlenir.**

Deneyisel çalışma verileri ülser oluşumunu doza bağlı olarak sitoprotektif mekanizma ile önlediklerini göstermektedir.

Misoprostol (CYTOTEC): (11 α ,13e)- (\pm)-11,16-dihidroksi-16-metil-9-oksoprost-13-en-1-oik asit metil esteri



Prostaglandin E:

- midede mukus bikarbonat sekresyonunu artırır.
- mide asit salgı bezlerini inhibe ederek hidroklorik asit salgılanmasını önler.

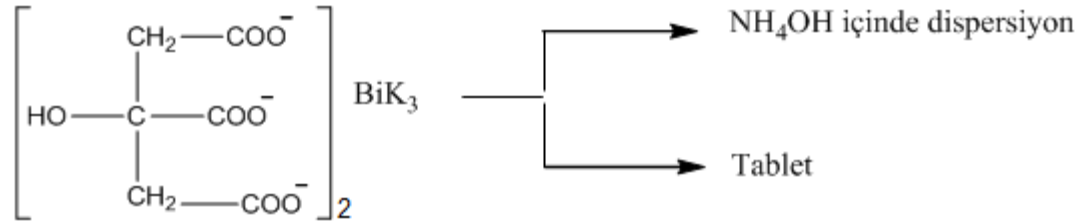
Misoprostol, prostaglandin E türevi olarak mide ülserlerinin tedavisinde kullanılan tek preparattır ve ester yapısındadır. İlaç, hızla metabolize olup asit yapısına geçerek etki gösteren ön ilaç özelliği taşır. Mide bağırsak kanalından kısmen absorbe olduğundan sistemik yan etkileri gözlenebilir.

Sitoprotektif prostaglandin türevleri ile :

- *Mikrosirkülasyon düzenlenir.
- *Mukus regülasyonu ve sekresyonu sağlanır.
- *Mide asit ve pepsin regülasyonu sağlanır.
- *Sitoprotektif etki.

d) Kolloidal bizmut bileşikleri

Tripotasyum disitrato bizmutat (De-NOL)



Kolloidal bizmut bileşikleri, peptik ülserin yüzeyindeki proteinli tabaka ile birleşerek **bizmut proteinat**tan oluşan yapışkan koruyucu bir tabaka oluşturarak etki gösterirler.

*Pepsin'i antagonize eder, ülserin iyileşmesini hızlandırır.

**H. Pylori'ye karşı antibakteriyal etki.

4-6 haftalık tedavi ile % 85-90 nedbeleşme (en az 12 hafta ara)

Ancak: GI kanaldan bizmut metali kısmen absorbe olur;

-böbrek yetmezliği olan vakalarda nörotoksik etki (**ensefalopati, osteodistrofi**) yapar,

-barsaklarda bizmut sülfür oluşturarak feçesin siyah renklenmesine neden olur,

-böbrek yetmezliği ve hamilelerde kontrendike,

-Tetrasiklin ile birlikte kullanıldığında karşılıklı birbirlerinin rezorbsiyonunu azaltırlar.



GI kanalda beklenen etki sağlanır.