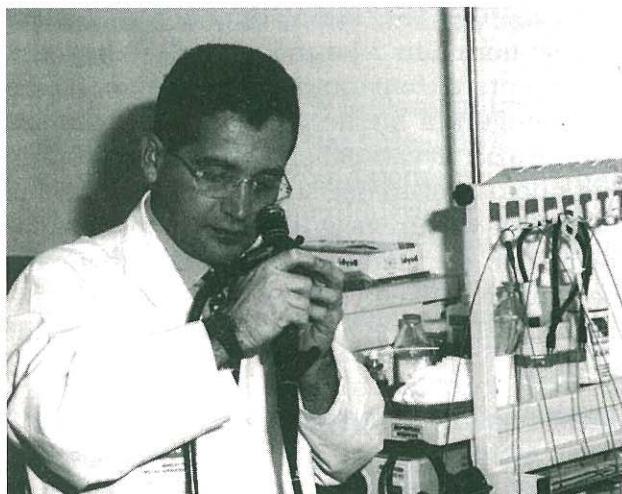


# Yeni bir proton pompası inhibitörü: Lanzoprazol

Dr. Bülent YILDIRIM



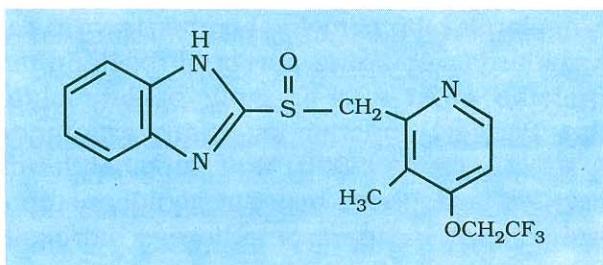
Dr. Bülent YILDIRIM

**I**nsan midesi inanılması güç düzeyde asit üreten bir organdır. Midede 1 milyar pariyetal hücre bulunmaktadır ve saniyede 3.3 milyar hidrojen iyonu salgılanarak pH 0.8 civarında tutulmaktadır. Midede asit sekresyonu nöral, hormonal ve parakrin mekanizmalar kontrülü ile düzenlenmektedir. Bu meknazimalardaki aksama asid ve pepsinin mide mukozasını hasara uğratması ile sonlanır ve özofagus, mide ve duodenumda ülserasyonlar oluşur (1).

Son 25 yılda mide asit salgılama ve düzenleme mekanizmaları daha iyi anlaşıldıkça farmakolojik olarak baskılama yolunda ilerlemeler kaydedilmiştir. Aside bağlı hastalıkların tedavisi yıllarca antasid veya bikarbonatla nötralizasyon prensibine dayanmaktadır. Blac ve arkadaşlarının 1972 yılında belirlediği histamin H<sub>2</sub>-reseptörlerine karşı geliştirilen antagonist ilaçlar mide asidine bağlı hastalıkların tedavisinde çığır açmıştır (2). Son yıllarda pariyetal proton pompası olan H/K ATPase enzimini belirlenmesi, ve bunu takiben geliştirilen omeprazol ve ardından lanzoprazol gibi benzimidazol deriveleri, mide asitinin tamamen ve uzun süreli baskılmasını sağlamıştır (3).

Lanzoprazol yeni geliştirilen bir benzimidazol türevidir ve en önemli özelliği piridin halkasındaki trifluoroetoksil yan grubudur (Şekil 1). Yapılan preklinik çalışmalar bu ilaçın basal veya uyarılmış mide asit salgılanmasını pariyetal hücrelerdeki H/K ATPase enzimini inhibe ederek ileri derecede baskıladığını göstermiştir. Son 5 yıldır peptik ülser, özofageal reflü, Zollinger-Ellison gibi birçok hastalıkta kullanım alanına giren lanzoprazol pariyetal hücre kanaliküllerinde metabolize

Şekil 1. Lanzoprazolun yapısal formülü



---

**Lanzoprazol benzimidazol türevidir. Parietal hücre kanaliküllerinde metabolize edilerek AG-1812 ve AG-2000 adlı sülfenamid türevlerine dönüşür. Bu metabolitler mide asit salgılanmasında son aşama olan H/K ATPase'ı inaktivite eder.**

---

edilerek AG-1812 ve AG-2000 adlı aktif sülfenamid türevlerine dönüşür. Bu metabolitler mide asit salgılanmasında son aşama olan katalizör enzim H/K ATPase'ı inaktivite eder (5). *In vitro* yapılan çalışmalarla bu inaktivasyonun parietal hücredeki ilaç yoğunluğuna bağlı olduğu gösterilmiştir. On hafta gibi uzun süre lanzoprazol tedavisi fare korpus mukozasında H/K ATPase düzeyini düşürürken H/K ATPase messenger RNA ekspresyonunu artırmaktadır (6). Sağlıklı gönüllülerde bazal veya uyarılmış mide asit sekresyonu bir veya iki oral günlük doz ile inhibe olmaktadır. Sabah veya gece günde tek doz olarak verilen 30mg lanzoprazol asit salgisını aynı düzeyde inhibe etmektedir (7). Asit sekresyon inhibisyonu 15 ile 60mg lanzoprazol dozları arasında doza bağlı olarak sağlanır. Fakat günde tek doz sabah veya gece verilen 30 mg lanzoprazol %80-97 arasında inhibisyon sağlamaktadır (8). Sabah veya gece tek doz olarak verilen lanzoprazol etkinliği arasında fark olmamakla birlikte, yapılan bir çalışmada sabah dozunun 24 saatlik mide pH'ni daha yüksek tuttuğu bulunmuştur (7). Yine 13 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada yemekten 30 dakika önce veya sonra virelen lanzoprazol ile aynı düzeyde asit inhibisyonu elde edilmiştir. elde edilen asit inhibisyonu postprandiyal sindirim, safra ve pankreas sekresyonlarını, midenin boşalmasını olumsuz etkilememektedir (9,10). Sağlıklı insanlarda pepsin düzeyini düşürücü ekisi de gözlenmiştir. Mide asit inhibisyonu kadar önemli olmasa da gece dozunda daha belirgin olan pepsin salgısı inhibisyonu mide asidinin azalmasına sekonder oluşturmaktadır (11). Lanzoprazol tedavisinin 7.gü-

nünde serum gastrin düzeyi yükselmeye başlamaktadır. Günde 30-60 mg alan kişilerde 2 ay sonra serum gastrin düzeyi yaklaşık normalin 2 katına çıkmakta ve ilaç kesildikten 1 ila 12 hafta içinde normal düzeylere inmektedir (12). Günde 15,30 veya 60 mg lanzoprazol alan ve 8 hafta sonra serum gastrin düzeyi normalin 2 katına çıkan 350 hastada mide enterokromafin benzeri hücre (EBH) yoğunlığında bir değişiklik gözlenmemiştir (13). Bazı hayvan çalışmalarında mukozada karsinoid benzeri değişiklikler gösterilmesine rağmen 4 yıl süreyle günde 30-60 mg lanzoprazol alan 40 hastada oksintik EBH displazi si belirlenmezken, sadece mukozadaki arjrofililik hücrelerde hafif bir artış gözlenmiştir (14).

Lanzoprazol asit ortamdan etkinlendiği için mide asidine dirençli enterik kaplı kapsüller şeklinde kullanılır. Maksimum serum konstantrasyon düzeyi (Cmax) 0.75-1.15 mg/L arasındadır. Bu düzeye 30mg verildikten 1.5 ile 2.2 saat sonra ulaşılır. Yaş ile Cmax etkinmemektedir. İlacın mutlak biyoyararlılığı sağlıklı gönüllülerde %85 düzeyinde olmakla birlikte kişiye bağlı değişiklikler gösterebilmektedir (11). Lanzoprazol emilimi sağlıklı gönüllülerle mukayese edildiğinde sirozlarda azalma gösterirken, kronik böbrek yetmezliğinde önemli bir değişiklik olmamaktadır (15). İlacın insan vücutundaki dağılımı tam olarak bilinmemekle beraber *in vitro* çalışmalarla albümine reversibl bağlanırken proteine %97.7-99.4 oranında bağlanmaktadır. Parietal hücrelerin asidik ortamında AG-1812 ve AG-2000 aktif metabolitlerine çevrilen lanzoprazol hızlı bir şekilde metabolize edilerek lanzoprazol sülfon ve hidroksil-

---

## **Günde 1 kez önerilen ilaç dozunun sabah/gece, aç/tok alınması etkinliğini değiştirmemektedir.**

---

lanzoprazol adlı 2 atılım metaboliti haline dönüşür. İlacın metabolize edilmesi "first-pass effect" şeklinde dir ve safra ve idrarla atılır. Plazmadan atılma yarı ömrü ( $t_{1/2}$  B) ortalamma 1.3 ila 1.7 saatdir ve yaşlılarda, kronik karaciğer hastalarında uzarken kronik böbrek hastalarında önemli bir değişiklik göstermemektedir (15).

Mide asitini kontrolde kullanılan ilaçların etkin olması yanısıra etki süresinin de uzun olması önem taşır. Proton pompası inhibitörleri bu özellikleri gösterdikleri için günlük tek doz avantajı ile de klinikte geniş kullanım alanı bulmuştur. Sağlıklı gönüllülerde lanzoprazol ile yapılan çalışmalarda bir hafta süreyle verilen 30 mg sabah veya gece dozu ile gün boyunca ortalama mide içi pH>4 karşılaştırmalı çalışmalarda H2 reseptör blokerlerine karşı üstünlük sağlamaktadır. H2 reseptör blokerleri ve lanzoprazolun karşılaştırıldığı 5 çalışmanın 4'tünde 8. hafta sonunda iyileşme hızı lanzoprazol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Duodenal ülserli 272 hastada 15, 30, 60 mg tek doz verilen lanzoprazol 4 hafta sonunda tüm dozlar için %90 iyileşme sağlarken placebo grubunda iyileşme oranı %46 olmuştur (11). Fransa'da yapılan bir çalışmada da 508 hastada lanzoprazol 30mg/gün 4 hafta sonunda %91 iyileşme oranı sağlanmıştır (17). Bardell ve ark. tarafından 1992 yılında yayınlanan 786 hastalık bir çalışmada 30 mg lanzoprazol ile 300mg ranitidin karşılaştırılmış ve 2 haftada iyileşme oranı sırası ile %74-76 ve %46-60 olurken 4. haftada iyileşme oranları %93-95 ve %74-89 olmuştur. Ayrıca lanzoprazol grubunda klinik bulguların hızla hafiflemesi de dikkati çekmiştir (18). Toplam 700 hastalık

bir klinik çalışmada 4 hafta sonunda lanzoprazol 30 mg/gün alanlarda iyileşme oranı %87-96 olurken famotidin 40mg/gün alanlarda iyileşme oranı %80-83 olmuştur. Japonya'da Ogama tarafından yapılan 2291 hastalık başka bir çalışmada ise lanzoprazol 30mg/gün alan hastalarda 6. hafta sonunda iyileşme oranı %92 olurken 40mg/gün famotidin grubunda %85 bulunmuştur (11). Yapılan bu çalışmalarda relaps oranı lanzoprazol alan gruplarda daha düşük bulunmuştur. Yalnız Hotz ark. tarafından yayınlanan 264 hastalık famotidin 40mg/gün ile karşılaştırılmış çalışmada 6. ayn sonunda relaps oranları arasında anlamlı fark gösterilememiştir (19). Duodenal ülser iyileşmesinde lanzoprazol ve omeprazolun karşılaştırılmasında klinik iyileşme lanzoprazol grubunda biraz daha hızlı olurken 4. haftanın sonunda endoskopik iyileşmede fark belirlenmemiştir (11). Ülser tedavisi sonrası nüksler hala önemli bir sorundur. Tedavi sonrası 15 mg/gün lanzoprazol bir yıl süreyle verilen 180 hastada rekürens %16 olurken placebo alanlarda %61 olmuştur (20).

---

**Dört yıl süreyle  
lanzoprazol kullanan  
olgularda EBH displazisi  
saptanmamıştır.**

---

---

**P**lazmadan atılma yarı ömrü yaşlılarda ve kronik karaciğer hastalarında uzarken, kronik böbrek hastalarında değişiklik göstermemektedir.

---

Gastrik ülser iyileşmesinde de mide asit salgılanmasının baskılanması önemlidir. Günlük 7,5, 15, 30 ve 60mg lanzoprazol ile yapılan çalışmalar 8 hafta sonunda %90'ın üzerinde iyileşme sağlamıştır. Gastrik ülseri endoskopik olarak belirlenmiş ve 15,30,60mg lanzoprazol verilmiş 251 hastalık bir grupta iyileşme oranı %92-97 olurken placebo alanlarda %77 bulunmuştur (21). Famotidin ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda 4. ve 8. hafta sonunda iyileşme oranları lanzoprazol grubunda daha yüksek belirlenmiştir. Mide ülserli 347 hastada lanzoprazol 30mg/gün ve ranitidin 300mg/gün karşılaştırılmış ve iyileşme oranları sırası ile 4. hafta sonunda %78-84 ve %61-62 olurken 8. hafta sonunda %88-99 ve %80-91 olmuştur. Günde 30 mg tek doz lanzoprazol ile 2x20mg famotidin 342 hastalık Japon çalışmasında karşılaştırılmış ve 2,4,8 haftada iyileşme oranı sırası ile %23,64,93 ve %9,38,83 bulunmuştur (11,22). Gastrik ülser iyileşmesinde omeprazol ile karşılaştırıldığında semptomların daha çabuk hafiflemesi dışında 4 ve 8 hafta sonunda anlamlı fark olmamıştır (11).

---

**30 mg Lanzoprazol  
gün boyunca  
mide içi pH düzeyini  
4'ün üzerinde tutar.**

---

Mide asidini güclü bir şekilde baskılayan lanzoprazol reflü özofajitte de kullanılmaktadır. Günlük 30mg doz ile oldukça iyi sonuçlar alınmıştır. Toplam 653 hastalık grupta iyileşme hızı 30mg/gün ile 4 haftada %80-84, 8 haftada %91-92 olurken 300mg/gün ranitidin alanlarda 4 haftada %39-52, 8 haftada %53-70 olmuştur. Semptomların klinik ve lezyonların endoskopik iyileşmesi lanzoprazol grubunda daha çabuk olmuştur (23). Omeprazol ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar ise 4 ve 8 hafta sonra lezyonların iyileşme hızında anlamlı fark bulunmamıştır. Fakat semptomlar lanzoprazol grubunda daha çabuk kontrol edilmiştir. Bir yıl süre ile 15 veya 30mg/gün lanzoprazol verilen hastalarda nüks oranı placebo ve 300mg/gün ranitidin verilenlere göre oldukça düşük belirlenmiştir. Ayrıca reflüye bağlı komplikasyonlarında gelişme oranı düşük belirlenmiştir. Ayrıca reflüye bağlı komplikasyonlarında gelişme oranı düşük kalmıştır (24). Barrett özofagusunda da amaç mide asit salgısını inhibe ederek özafagusa olan reflüdeki hasarı azaltmak ve ülser, striktür gibi komplikasyonları önlemektir. Ranitidin ve famotidine göre yakınmalar daha rahat kontrol altına alınmakta ve ülser gibi komplikasyonlarda gerileme belirgin olmaktadır. Lanzoprazol ile yapılan uzun süreli bir çalışmada 27 hasta ya yaklaşık 3 yıl süre ile 60mg/gün lanzoprazol sabah verilmiş ve 3 yıl sonunda semptomlar %70 azalırken eroziv özofajit %100 oranında iyileşmiştir. Fakat Barrett epitelinde anlamlı bir gerileme ölçülememiştir (25).

Zollinger-Ellison sendromunda lanzoprazol 15-160mg/gün dozlarında kullanılmış ve yakınmaların baskılanmasında başarılı olmuş-

---

## **Lanzoprazol H2 reseptör blokörlerine göre peptik ülser ve özofajitte daha hızlı ve etkin iyileşme sağlar. Omeprazol ile belirgin bir fark saptanamamıştır.**

---

tur. Genelde verilen günlük doz 60-120mg arasında olmuş ve mide asit sekresyonu 10mmol/saat altına düşmüştür. Yapılan bir çalışmada 75mg/gün lanzoprazol ile basal asit output'u %94 azaltılmıştır. Omeprazol ile karşılaşıldığında ise belirgin bir üstünlük gözlenmemiştir (26). Histamin H2 reseptör blokerlerine dirençli peptik ülser ve reflü özofajit vakalarında günlük 30-60 mg dozlar ile başarılı sonuçlar alınmış ve daha düşük doz lanzoprazol idamesi ile nüks oranları belirgin azalmıştır (7,11,14).

Lanzoprazol ile yapılan in vitro çalışmalarında Helicobacter Pylori eradikasyonunda kolloidal bizmut sitrat kadar etkili ve omeprazolden de 4 kat daha potent olduğu bildirilmiştir (27). In vitro kültür çalışmalarında bakterisidal etkisi belirlenmiş ve elektron mikroskopisi ile yapılan incelemede bakteri duvarının iç ve dış tabakaları arasında vezikül formasyonu görülmüştür (28). Günde 30 mg lanzoprazol alan hastalarda antrum Helicobacter Pylori yoğunlığında belirgin azalma gözlenmekte ve %40'a varan klirens bildirilmektedir (11). Lanzoprazol ile klaritromisin, amoksisilin, metranidazol gibi antibiyotiklerin kombinasyonu ile %80'e yaklaşan eradikasyon oranları bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada 2x30mg lanzoprazol dört hafta ve klaritromisin 3x500mg iki hafta kullanılması ile %69 eradikasyon elde edilmiştir. Amoksisilin kombinasyonları ile de %22 ila %50 eradikasyon oranları bildirilmektedir (11,27).

Lanzoprazol ile yapılan bütün klinik çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda belirlenen yan etkiler placebo, ranitidin, famotidin veya omeprazol alan gruplarda farklı bulunmuştur (Tablo 1). Yan etkiler ilacın kesilmesi

ile birlikte kaybolmaktadır. Diyare, bulantı, cilt reaksiyonları en sık görülen yan etkilerdir. Daha az olarak da istahsızlık, kabızlık,

**Tablo 1.** Günde 7.5 ila 120 mg lanzoprazol kullanan 4749 hastada belirlenen yan etkiler (29)

Yan etki	Görülme oranı (%)
<b>Sindirim sistemi</b>	
Diyare	3.2
Karin ağrısı	2.2
Bulantı	1.4
Kabızlık	1.1
<b>Santral sinir sistemi</b>	
Baş ağrısı	4.7
Baş dönmesi	1
Yorgunluk	<1
Uyku hali	<1
<b>Solunum sistemi</b>	
Farenjit	1.8
Rinit	1.3
Öksürük	0.4
İnfluenza benzeri yakınma	0.5
<b>Diğer</b>	
Deri bulguları	1.7
Anksiyete	0.2
Depresyon	0.2
Miyalji	0.4
Üreme fn. bozukluğu	0.4

---

**Yan etkileri H2 reseptör blokörleri ve Omeprazolden farklı değildir.**

---

baş dönmesi, halsizlik gibi yakınmalar olabilmektedir. Başağrısı genelde 60mg/gün üzerindeki dozlarda görülmektedir. Lanzoprazol kullanımı esnasında karaciğer ve böbrek

fonksiyon testlerinde, hemogram değerlerinde, gonadotropin ve seks hormonları fonksiyonlarında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (27,29).

## KAYNAKLAR

- Shubert ML, Shamburek RD. Control of acid secretion. *Gastroenterol Clin Nort Am* 1990; 19: 1-25.
- Black JW, Dunan WAM, Durant CJ, et al. Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub> receptors. *Nature* 1972; 236: 385-90.
- Fellinius E, Berglindh T, Sachs G, et al. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H, K) ATP'ase. *Nature* 1981; 290: 159-61.
- Barradell L, Faulds D, Mc Tavish D. Lanzoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1992; 44: 225-50.
- Nagaya H, Satoh H, Kuba K, et al. Possible mechanism for the inhibition of gastric (H, K) ATP'ase by the proton pump inhibitor AG-1749. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 248: 799-805.
- Fryklund J, Toruen A, Stalbom Bm, et al. Gastric H, K ATP'ase and mRNA-levels in the rat after long term treatment with omeprazole, lansoprazole or pantoprazole (abstract). *Gastroenterology* 1993; 104 Suppl: A82.
- Sanders SW, Tolman KG, Groski PA, et al. The effects of lansoprazole, a new H, K ATP'ase inhibitor on gastric pH and serum gastrin. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 359-72.
- Müller P, Dammann HG, Leucht U, et al. Human gastric acid secretion following repeated doses of AG-1749. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 193-8.
- Moules I, Garrett A, Brocklebank P, et al. Gastric acid inhibition by proton pump inhibitor lansoprazole is unaffected by food. *Br J Clin Res* 1993; 4: 153-61.
- Vidon N, Dutreil C, Scoule JC, et al. Does lansoprazole influence postprandial digestive function? *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 629-34.
- Caroline M, Foulds S, Faulds D. Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1994; 48(3): 404-30.
- Bergmann JF, Foretier S, Joubert M. Evolution of gastrinemia after treatment with lansoprazole in duodenal ulcer and reflux esophagitis (abstract). *Gastroenterology* 1993; 104 Suppl: A42.
- Rubin W, Mackay R, Jennings D, et al. Electron microscopy of gastric oxyntic endocrine cells in patients treated with lansoprazole for 8 weeks (Abstract 136) *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1276.
- Brunner G, Arnold R, Fuchs W. Long-term management of acid peptic disease. Barcelona 93-II United European Gastroenterology Week, International Symposium on Lanzoprazole. 1993; Jul 19-24 Barselona.
- Delhotal-Landes B, Flovat B, Duchier J, et al. Pharmacokinetics of lansoprazole in patients with renal or liver disease of varying severity. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 367-71.
- Hongo M, Ohara S, Hirasawa Y, et al. Effect of lansoprazole on gastric pH. Comparison between morning and evening dosing. *Dig Dis Sciences* 1992; 37: 6: 882-90.
- Bergmann JF, Foretier S, Joubert M. Evolution of gastrinemia after treatment with lansoprazole in duodenal ulcer and reflux esophagitis (abstract). *Gastroenterology* 1993; 104 suppl: A42.
- Hawkey CJ, Long RG, Bordhan KD, et al. Improved symptom relief and duodenal ulcer healing with lansoprazole, a new proton pump inhibitor, compared with ranitidine. *Gut* 1993; 34: 1458-62.
- Hotz J, Kleinert R, Grybowski T, et al. Lansoprazole versus famotidine: Efficacy and tolerance in the acute management of duodenal ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 87-95.
- Lanza F, Goof J, Silvers D, et al. Lansoprazole for one year prevents recurrence of duodenal ulcer (abstract). *Gastroenterology* 1994; 106: A122.
- Movva R, Sohba B, Jennings D, et al. Lansoprazole heals gastric ulcers (abstract). *Gastroenterology* 1992; 102: A129.
- Bardhan KD, Ahlberg J, Hislop WS, et al. Rapid healing of gastric ulcers with lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 215-20.
- Benhaime MC, Evereux M, Salducci J, et al. Lansoprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: double blind comparative trial (abstract). *Gastroenterology* 1990; 98: A20.
- Hatlebokk JG, Berstad A, Carling L, et al. Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux esophagitis. Result of a Scandinavian multicentre trial. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 224-8.
- Sampliner RE. Effect of up to 3 years of high-dose lansoprazole on Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89, 10: 1844-8.
- Hirschowitz BI, Mohnen J, Shaw S, Zollinger-Ellison syndrome treated with Lansoprazole (abstract). *Gastroenterology* 1993; 104: suppl A100.
- Florent C. Progress with proton pump inhibitors in acid peptic disease: treatment of duodenal and gastric ulcer. *Clin Therapeutics* 1993; 15: suppl B: 14-21.
- Megraud F, Boyanova I, Lamouliatte H. Activity of lansoprazole against Helicobacter Pylori. *Lancet* 1991; 337: 1486.
- Colin-Jones DG. Safety of lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7 Suppl 1: 56-60.

Kişi akılla yükselir. Bilgi ile büyür. Bu ikisi ile saygı görür.  
Kutadgu Bilig'den