

Misoprostol ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlarla ilişkili gastroduodenal hasarda kullanımı

Dr. Erkan PARLAK

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Misoprostol bir sentetik prostaglandin (PG) E1 analogudur. PGE1 doğal olarak oluşan ve mide asit sekresyonunu potent olarak inhibe eden bir maddedir (Figür 1). Fakat oral verildiğinde aktivitesinin olmaması ve kısa etki süresi nedeniyle bu sınırlamaların üstesinden gelmek üzere yapısal modifikasyonlara uğratılmış ve misoprostol meydana getirilmiştir. 15. karbondaki hidroksil grubunun 16. karbona getirilmesiyle oral etkili hale gelmesi sağlanmış ve yan etkileri azaltılmış, 16. pozisyona metil grubu eklenerek etki süresi uzatılmıştır (figür 2) (1).

Misoprostol'un kimyasal ve fizik özellikleri

Misoprostol'un kimyasal formülü (\pm)-methyl-11,16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13E-en-1-oate'dir. Moleküler ağırlığı 382.5 daltondur. Sıvı viskoz bir likittir. %100 suda solübilitesi 0.39 mg/ml ve %60 su /%40etanolde 6.23 mg/ml'dir. Hidroksipropilmetilsellülozla dispersiyonu oral tablet oluşturmak üzere stabilizasyonunu sağlar (1).

Misoprostol un farmakokinetiği

PG'ler etkilerini lokal olarak yaparlar ve üretildikleri yerde metabolize edilirler. Misoprostol'un metabolizması da doğal hali olan PGE1'e benzer. Misoprostol büyük miktarda absorbe edilir ve hızla serbest asitine de-esterifiye olur (misoprostol asit);

bu metabolik olarak aktif metabolitidir. Misoprostol asit plasmada saptanabilir (2). Bu aktif metabolit pik plazma düzeyine 15 dakikada ulaşır ve plazma yarı ömrü 20-40 dakikadır (3). Antiasitle verilince biyoyararlılığı %16 azalır. Proteine %90'dan daha az bağlanır. Daha sonra hızla daha polar bileşiklere dönüşür. Otuz dakika içinde çok az miktarlarda saptanabilir. Karaciğer ve böbrek dışında var olan yağ asidi oksidize edici sistemle metabolize edilir. Dolayısıyla bu organlarda metabolize edilen ilaçların metabolizması ile etkileşmez. PG F analoguna dönüşmek üzere bir dizi reaksiyon gelişir (3, 4). Major atılım yolu idrardır ve daha azı feçesle atılır. %50'sinden fazlası ilk 8 saat içinde, %78-88'i 24 saat içinde atılır (3, 4). Mültipl dozlarda alımla bile vücutta akümüle olmamaktadır. 200 mcg alındığında elde edilen plazma düzeyi (397 ± 143 pg/ml), 400 mcg alınmayla lineer olarak artar (835 ± 385 pg/ml) (3). Renal fonksiyon bozukluğunda ortalama Cmax ve yarı ömürde uzama olmaktadır ve 200 mcg üzerinde doz gerekiyorsa doz ayarlaması önerilmektedir.

Misoprostol'un farmakolojik aktivitesi

İntestinal düz kaslara etkisi: İshal PG çalışmalarındaki en sık yan etkilerden bir tanesidir. Dışkı ağırlığını, volümünü, elektrolitlerini artırır, ishale ve acil dışkılama ihtiyacına neden

NSAİİ'ya bağlı ülser tedavisinde eğer NSAİİ kesilmeyecekse PPI seçilmesi gerekirken, NSAİİ kesilebiliyorsa H2 reseptör antagonistleri de verilebilir.

olabilir. Mide boşalmasına herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (5) 400 mcg'la yapılan çalışmada kan basıncı ve kardiyak fonksiyonlara etkisinin olmadığı gösterilmiştir (6). Aspirinle beraber ya da yalnız alındığında platelet agregasyonuna önemli bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (7). Misoprostol'un gonadotropin, kortizol, GI hormonlar (somatostatin, gastrin, VIP, motilin), kreatinin ve ürik asit düzeylerine etkisi yoktur (8).Sağlıklılarda ve astmatiklerde klinik olarak önemsiz bir bronkodilatasyon yaptığı bilinmektedir (9). Misoprostol uterin kontraksiyonları uyarır (10). İmmünolojik kompetensde klinik olarak önemli bir sonuç doğurmaz. Karaciğer fonksiyonlarına herhangi bir etkisi yoktur. Misoprostol'un midede hem antisekretuar hem de mukozal koruyucu etkileri vardır.

Misoprostol'un antisekretuar aktivitesi

Histamin, gastrin ve asetilkolin parietal hücrede reseptörlerine bağlanarak hücre içerisinde asit sekresyonuyla sonuçlanan biyokimyasal süreçleri başlatırlar. PG reseptörü uyanınca inhibitör G proteini ile ilişki kurulmakta, böylece histamin reseptörleri ile ortaya çıkan adenilat siklaz aktivitesini, intrasellüler siklik AMP'yi ve protein kinaz A'yı azaltarak H2 reseptörlerinin zıt etkisini meydana getirmektedir (11). Gün boyu asit sekresyonunu, noktamal bazal asit sekresyonunu, histaminle, pentagastrinle, gıdayla uyanılan asit sekresyonunu baskılar. Bu etki doz bağımlı bir etkidir (9). Asit output'una etkisi H2 reseptör antagonistleri ile yaklaşık olarak aynı derecededir.

Misoprostol'un mukozal koruyucu etkisi

Mukozal koruyucu etki, gastrointestinal mukozaya karşı zararlı etkisi olan maddelere karşı antisekretuar aktivite dışında kalan koruyucu özellikleri anlatan bir terimdir. En iyi bilinen mekanizmaları, mukus ve bikarbonat sekresyonunda artış ile mide mukoza kan akımıdır. Misoprostol'un doza bağımlı olarak, bazal ve pentagastrinle asit stimülasyonu sırasında mukus sekresyonunu artırdığı gibi, mukus konsantrasyonunu da artırdığı gösterilmiştir (12). Misoprostol aynı zamanda duodenal bikarbonat sekresyonunu da artırır. Çeşitli tekniklerle yapılan incelemelerde misoprostol'un gastrik mukozal kan akımını %10-25 oranında artırdığı bulunmuştur (13).

NSAİİ ilişkili mide hasarını önlemeye yönelik yapılan klinik çalışmalar NSAİİ ilişkili mide hasarı gastroduodenal ülser hastalığının önemli nedenlerinden biridir.

NSAİİ ilişkili mide hasarının başlıca mekanizmaları arasında; topikal iritan etki, mide PG sentezinin süpresyonu, mide mikro sirkülasyonunun azalması ve mide asiditesi sayılabilir. Mide asiditesinin NSAİİ ilişkili mide hasarına katkısını gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Ratlarda luminal pH >4 olduğu zaman mukozal hasarın belirgin azaldığı gösterilmiştir (14). Asitin mukozal hasarı artırması çeşitli mekanizmalarla açıklanmaktadır: a. Midede bir hasar olduğu zaman tamir için bazal membrandan hücreler migre olurlar. Asitin bazal membranı hasarladığı bilinmektedir. Normalde asitin bazal membrana temasını engelleyen mukus, hücre debris, ve proteinlerden oluşan "mucoid cap" asitle bazal membranın temasını keserken, NSAİİ alınınca bu mukoid cap hasarlanır ve bazal membran asitle temas eder, bu ise, yüzeysel hasarı daha derin nekroza dönüştürür (15). b. Asit pH'da hemostaz bozulmakta ve pıhtı erimesi kolaylaşmaktadır. c. Asit ülser iyileşmesini engellemektedir. Normalde ülser iyileşmesi büyüme faktörlerinin salınımı ile olur. NSAİİ'lar büyüme faktörlerinin etkilerini geciktirmekte, anjiyogenezi inhibe etmektedir (16).

NSAİİ İLİŞKİLİ OLUŞAN ÜLSERİN TEDAVİSİ

NSAİİ'lar ülser iyileşmesini geciktirdikleri için, mümkünse NSAİİ kesilmelidir. Eğer kesilemeyecekse "co-therapy" gündeme gelmelidir. Bu amaçla çeşitli ajanlar denenmiştir: 1. H2 reseptör antagonistleri: Bu konuda yapılan çalışmalarla standart doz H2 reseptör antagonistleri ile duodenum ülserinin iyileşmesi etkili bir şekilde sağlanırken, mide ülserine karşı etkisiz kalmıştır (17, 18).

2. PPI'leri ve misoprostol: Günde 2 defa 150 mg ranitidinle, omeprazol'u kıyaslayan bir çalışmada, NSAİİ kullanımına devam edilen hastalarda 2. ayda ülser iyileşmesi %50 ve %90 olarak bildirilmiştir (19). ASTRONAUT (Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-

NSAİİ ilişkili gastroduodenal hasarı önlemede PPI'leri standart doz H2 reseptör antagonistlerine üstün, düşük doz misoprostole ise yaklaşık eşittir.

Associated Ulcer Treatment) çalışmasında 20 ve 40 mg omeprazole, günde 2 defa 150 mg ranitidin kıyaslanmış, 8. haftada duodenum ülseri iyileşmesi %92, %88 ve %81 olarak, mide ülseri iyileşmesi ise %84, %87 ve %64 olarak bulunmuştur (20). OMNIUM (Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management) çalışmasında ise 20 ve 40 mg omeprazol, günde 4 defa 200 µg misoprostolle karşılaştırılmıştır. 8. haftada duodenal ülser iyileşme oranları %89, %89 ve %77, mide ülseri iyileşme oranları ise %87, %80 ve %73 olarak bildirilmiştir (21). Bu çalışmalardan anlaşılmaktadır ki NSAİİ alımı devam etse de asit süpresan ilaç alımı ile ülser iyileşmektedir, bu da bu ülselerin oluşumunda asitin etkisini göstermektedir. Eğer NSAİİ kesilmeyecekse PPI seçilmesi gerekirken, NSAİİ kesilebiliyorsa H2 reseptör antagonistleri de verilebilir (22).

NSAİİ İLİŞKİLİ GASTRODUODENAL ÜLSERLERİN PROFLAKSİSİ

KONUNUN ÖNEMİ VE BOYUTU

NSAİİ kullanan hastalarda endoskopik lezyonlar %80'e kadar ulaşan sıklıkta bildirilmiştir (23). Hastaların %40-50'sine varan sıklığında da gastroduodenal ülser (=3mm mukozal hasar) gelişir. Ayrıca hastaların yılda %1-4'ünde klinik olarak önemli gastrointestinal komplikasyonlar gelişir (24, 25). Gastrointestinal komplikasyon nedeniyle %1.46 oranında hastaneye yatış, ve %0.22 bu nedenle ölüm olmaktadır (26). En önemli nokta ise ülser veya yaşamı tehdit edici komplikasyon gelişen hastalarda, %50-81 oranında uyarıcı semptomların ortaya çıkmamasıdır (27, 28).

KİMLERE PROFLAKSİ YAPMAK GEREKİR

Bugün için sadece yüksek riskli hastalara profilaksi yapılması önerilmektedir. Bu risk faktörleri şunlardır:

Yaş: Yaşlı hastalarda, NSAİİ kullanıma da artmış ülser insidansı vardır. Bu hastalarda daha sık ülser ortaya çıkması, genellikle NSAİİ kullanımının bu yaşa ait bir aşın komplikasyonundan ziyade, bu sıklık artışından olduğuna bağlanmaktadır (29).

Ülser hikayesi: Aynı yaşta olduğu gibi, NSAİİ kullanımından bağımsız olarak, ülser hikayesi olanlarda artmış ülser insidansı vardır (30).

NSAİİ dozu: NSAİİ dozu arttıkça gastrointestinal yan etki insidansı da artmaktadır.

Antikoagülan kullanımı: Ülser gelişimine değil ama, ülslerden kanamaya direk antihemostatik özellikleri nedeniyle neden olurlar (31).

Kortikosteroidler: Yıllarca bu ajanların peptik ülser yaptığına inanılırsa da, artık NSAİİ yan etki riskini artırdığı kabul edilmektedir. Bu etki =10 mg prednizolona eşdeğer kortikosteroid kullanımında ortaya çıkmaktadır (32).

NSAİİ cinsi: 1996'ya kadar yapılmış çalışmaların toparlayan bir meta analizde, NSAİİ'ler arasında bu açıdan belirgin farklar bulunmuştur. Azapropazone, ketoprofen, piroksikam, tolmetin gibi ajanlarda relatif risk, fenoprofen, aspirin, diklofenak, sulindak gibi ajanlardan daha fazladır (33). COX-2 inhibitörlerine ilerde değinilecektir.

H. pylori: Bu durum tam bir çelişkiler yumağı şeklindedir. H. pylori varlığının NSAİİ gastroduodenal hasarını azalttığını ve artırdığını bulan çeşitli çalışmalar vardır (34, 35). H. pylori'nin faydalı etkisi olduğuna inanılır, PG sentezinde artışa yola açtığı ve asit süpresan ilaçların etkisini artırdığına dikkate çekmektedirler.

Diğer faktörler: Cinsle, sigara ve alkol içimi ile doğrudan ilişki kurulamamıştır.

NSAİİ İLİŞKİLİ GASTRODUODENAL ÜLSERLERİN PROFLAKSİSİNDE KULLANILAN AJANLAR

1. H2 Reseptör antagonistleri: Bu konuda yapılmış büyük randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde standart doz H2 reseptör antagonistlerinin duodenal ülser riskini etkili olarak azalttıkları, fakat mide ülseri riskini azaltmadıkları gösterilmiştir (36). Günde 2 defa 150 mg ranitidinle, günde 4 defa 200 µg misoprostolü kıyaslayan bir çalışmada ise 4-8 hafta sonunda duodenum ülseri her iki grupta %1 sıklıkta rastlanırken, mide ülseri ranitidin grubunda %5.7, misoprostol grubunda %0.6 saptanmıştır (37). Yüksek doz H2

PPI'leri H. pylori infekte bireylerde NSAİİ ülserini önlemede etkili ve infekte olmayan bireylerde duodenum ülserinde 800 µg/gün misoprostolle eşit etkili iken, mide ülserini önlemede misoprostol daha üstün veya eşit etkilidir.

reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada 6. ayda günde 1 defa 40 mg famotidin alımı ile %13, günde 2 defa 40 mg famotidin alımında ise %8 mide ülseri bildirilmişken (38), bir diğer çalışmada yine 6 ayda yüksek doz famotidinle %19.1 mide ülseri bildirilmiştir (39). Bu sonuçlar kronik NSAİİ kullanımında mide ülserini önlemede H2 reseptör antagonistlerinin orta derecede etkili olduklarını göstermektedir (22).

2. PPI'leri: SCUR (Scandinavian Collaborative Ulcer Recurrence) çalışması:

Peptik ülser veya dispepsi hikayesi olan NSAİİ kullanacak hastalarda tedavi başlangıcında endoskopik tarama yapılmaksızın omeprazolün etkinliği araştırılmıştır. Günde 20 mg omeprazol veya plasebo verilmiş, 1. ve 3. ay sonunda üst endoskopi yapılmıştır. Peptik ülser gelişmesi, >10 erozyon gelişmesi, tedavi gerektiren dispeptik yakınmaların gelişmesi primer tedavi son noktası olarak tanımlanmıştır. Omeprazol alan hastalarda %24.7 (21/85) ve plasebo alan hastalarda %50 (45/90) tedavi yetmezliği saptanmıştır. Son noktalara tek tek bakıldığında ise her iki grupta sırasıyla peptik ülser gelişimi %4.7 ve %16.7, dispeptik semptom gelişimi %8.2 ve %20 olarak bulunmuştur. Mültipl erozyon gelişimi benzer sıklıktadır (%11.8 vs %13.3) (40).

OPPULENT (Omeprazole versus Placebo as Prophylaxis of Ulcers and Erosions from NSAID Treatment) çalışması: Başlangıç tarama endoskopisinde mültipl erozyonu ve peptik ülseri olmayan hastalarda omeprazolün profilaktik etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Hastalara 6 ay süreyle ya 20 mg omeprazol ya da plasebo verilmiş, 1, 3, ve 6. aylarda veya klinik durumları gerektirdiği zaman üst endoskopi yapılmıştır. Plasebo alanlarda %16.5, omeprazol alanlarda %3.6 peptik ülser gelişmiştir. Mide hasan geliştirmeme oranı omeprazol grubunda üstün bulunmuştur (41).

OMNIUM (Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management) çalışması: Bu çalışmanın iyileşme ve profilaktik olmak üzere 2 fazı vardır. İyileşme fazı yukarıda anlatılmıştı.

İyileşme fazında tedavi başarısı elde edilen 768 hasta profilaktik faza sokulmuştur. Bu hastalara 6 ay süreyle ya 20 mg omeprazol, ya günde 2 kere 200 µg misoprostol, ya da plasebo verilmiştir. 1, 3, 6 ayda veya hastanın durumu gerektirdiğinde üst endoskopik kontrol yapılmıştır. Tedavi yetersizliği peptik ülser gelişmesi, >10 erozyon gelişmesi, orta-şiddetli dispeptik semptomların gelişmesi ve yan etkilerden dolayı tedavinin kesilmesi olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada omeprazol misoprostol ve plasebodan, misoprostol ise plasebodan etkili bulunmuştur. Tedavi yetersizliği sırasıyla %36.6, %48.6 ve %67.7 gelişmiştir. Omeprazol ve misoprostol mide ülserinin gelişimini eşit oranda önlerken, duodenum ülseri gelişimini önlemede omeprazol daha etkili bulunmuştur. Duodenum ülserinde misoprostol, plaseboyla eşit etkinlikte bulunmuştur. Misoprostol grubunda hem dispeptik semptomlar hem de yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı omeprazole göre daha fazla saptanmıştır (21).

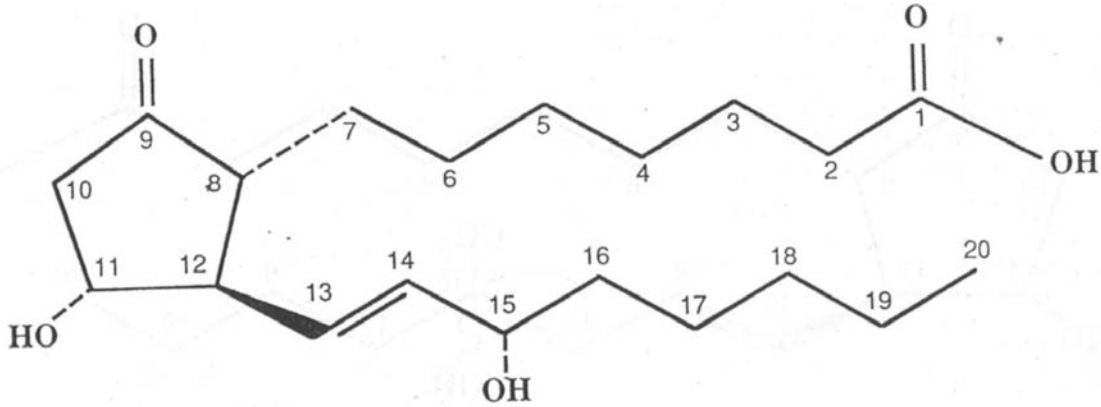
ASTRONAUT (Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment) çalışması:

Dizaynı OMNIUM çalışması ile aynıdır. Ancak kıyaslanan ilaçlar omeprazol ve ranitidindir. Hastalara ya 20 mg omeprazol ya da günde 2 defa 150 mg ranitidin verilmiştir. Tedavi yetersizliği omeprazol grubunda %26.6, ranitidin grubunda %37.7 saptanmıştır. Peptik ülser gelişimi de omeprazol grubunda daha azdır (%5.7 vs %19.5) (20).

OMNIUM ve ASTRONAUT çalışmalarında saptanan yan etkiler tabloda gösterilmiştir. Misoprostolde ve ranitinde ilaç erken kesilmesi oranları daha fazla bulunmuştur.

	OMNIUM			ASTRONAUT	
	Omeprazol	Misoprostol	Plasebo	Omeprazol	Ranitidin
İshal	11.3	14.8	9.0	5.2	3.7
Kann ağrısı	7.3	8.1	8.4	6.7	4.2
Flatulans	4.7	6.7	5.2	2.4	2.8
İlaç kesilmesi	5.1	8.4	3.2	3.2	7.6

Misoprostol ve antisekretuar ilaçlar farklı mekanizmalarla çalıştıkları için, ve misoprostol düşük dozda daha iyi tolere edildiği için ideal kıyaslamamanın PPI + düşük doz misoprostol (400 µg gibi) ile PPI + plasebo şeklinde olabileceği düşünülmektedir .



Şekil 1. PGE1'in srüktürel formülü

Bu 4 çalışmanın sonucuna göre primer profilakside ve sekonder (idame) profilakside 20 mg omeprazolün, günde 2 defa alınan 200 µg misoprostole ve 150 mg ranitidine daha üstün oldukları görülmektedir. Omeprazol özellikle duodenum ülserini önlemede misoprostole, hem mide hem duodenum ülserini önlemede ranitidine daha üstün bulunmuştur.

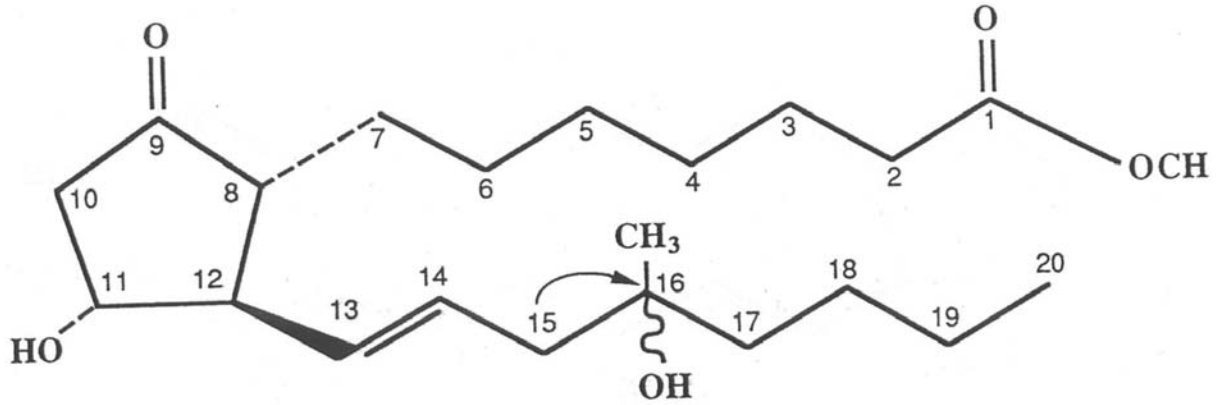
İlginç bir nokta OMNIUM ve ASTRONAUT çalışmalarında multivariate analizlerde H. pylori infeksiyonunun varlığının olumlu -olumsuz değil etkisinin bulunmasıdır. Öncelikle plaseboyla tedavi edilenlerde relaps oranları H. pylori var olan ve olmayan hastalarda farklı bulunmamıştır. Tedavi gruplarında olumlu etkisinin nedeni tam bilinmemekle beraber bazı faktörler ileri sürülmektedir: 1. H. pylori prostaglandin sentezini stimüle etmektedir (42), bu mukoza korumada asit süpresyonu ile sinerjistik etki yapıyor olabilir denmektedir. 2. Omeprazol alan H. pylori pozitif bireylerin intragastrik pH'ları, H. pylori negatif bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (43).

Bu multivariate analizlerin aksine H. pylori durumu yeniden analiz edildiğinde, H. pylori varlığının duodenal ülser gelişimini artırdığı bulunmuştur. Bu yeniden analizde bu düşük doz misoprostolün bile H. pylori negatiflerde gastrik ülser gelişiminde omeprazole üstün olduğu (gastrik ülser gelişme oranları sırasıyla %8.2 ve %16.6), ranitidinin

omeprazole eşit olduğu (gastrik ülser gelişme oranları sırasıyla %14.6 ve %11.6) bulunmuştur. H. pylori enfekte bireylerde ise misoprostol omeprazole eşit (%5.7 vs %9.2) bulunurken, omeprazol ranitidinden üstün (%1.9 vs %17) bulunmuştur (44). NSAİİ kullananlarda mide ülserini önlemede omeprazole plaseboyu kıyaslayan çalışmada, H. pylori enfekte bireylerde mide ülseri sıklığı %3.4 ve %17.6 bulunmuşken, H. pylori negatif bireylerde sıklık değişmemiştir (%3 ve %2.6) (40).

Bu bulgular H. pylori negatif, sadece NSAİİ'la ilişkili ülserin önlenmesinde profilaktik tedavinin araştırılması fikrini doğurmuştur. OMNIUM ve ASTRONAUT çalışmaları düşük doz omeprazol, misoprostol ve ranitidin verdikleri şekilde eleştirilmiş ve düşük ve yüksek doz lansoprazolle terapötik doz misoprostol karşılaştırılmıştır. H. pylori negatif ve hikayesinde endoskopiyle gastrik ülser dökümente edilmiş 537 hastaya 12 hafta süreyle ya günde 4 defa 200 µg misoprostol, ya 15 ya da 30 mg lansoprazol ya da plasebo verilmiştir. 1,2, ve 3. aylarda endoskopi yapılmıştır. Gastrik ülser gelişme oranı lansoprazol 15 ve 30 mg'da farklı olmamak üzere plasebodan üstünken, misoprostol grubunda gastrik ülser gelişme oranı lansoprazol 15 ve 30 mg ile plasebodan daha fazla bulunmuştur. 12 haftanın sonunda gastrik ülser gelişme oranı plaseboda %51, lansoprazol 15 mg'da %80, lansoprazol 30 mg'da %82 ve misoprostolde %93 bulunmuştur. Gastroduodenal ülser

COX-2 grubu NSAİİ alan hastalarda, bugün için ülser hikayesi olan veya ülseri olanlarda COX-2 ile COX-2 + antiülser ajan kombinasyonunu kıyaslayan çalışmalar yapılmadıkça co-therapy önerilmektedir.



Şekil 2. Mizoprostol'ün strüktürel formülü

şeklinde değerlendirildiğinde ise her 3 tedavi grubu da plasebodan üstünken, kendi aralarında bir fark yoktur. Bu çalışmada yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma oranı misoprostolde daha fazladır (14/134 hasta). Bunlar tedavi yetersizliği olarak kabul edildiğinde tedavi başarısız misoprostol ve lansoprazol gruplarında eşitlenmiş ve gastroduodenal ülseriz kalma oranları plasebo, 15 ve 30 mg lansoprazol ve misoprostol grupları için %34, %67, %69 ve %68 olarak bulunmuştur. Kann ağrısı, ilave antasit kullanımı lansoprazol kullananlarda daha az bulunmuştur. Tedavi ile ilişkili yan etkiler misoprostol grubunda %31 ile plasebo (%10), ve lansoprazol 15 ve 30 mg (%7 ve %16) gruplarından daha fazla bulunmuştur. En sık yan etki beklendiği gibi ishal olmuştur. Bu çalışmada OMNIUM çalışmasına göre misoprostol etkinliğinin bir diğer PPI olan lansoprazolden iyi çıkması, misoprostolün 800 µg olan terapötik dozda kullanılmasına bağlanmaktadır. 400 µg dozda antisekretuar etkisinden faydalanılmadığı vurgulanmaktadır (45). Nitekim mide ülserini önlemede çeşitli misoprostol dozlarını kıyaslayan bir çalışmada en düşük dozun 600 µg/gün olması gerektiği vurgulanmıştır (46).

Bu bulgularla PPI'lerinin standart doz H2 reseptör antagonistlerine üstün olduğu, düşük doz misoprostole ise eşit olduğu söylenebilir. PPI'leri H. pylori infekte bireylerde NSAİİ ülserini önlemede etkili iken, non infekte bireylerde duodenum

ülserinde 800 µg/gün misoprostolle eşit etkili iken, mide ülserini önlemede misoprostol daha üstün veya eşit etkilidir(22, 45). Misoprostol ve antisekretuar ilaçlar farklı mekanizmalarla çalıştıkları için, ve misoprostol düşük dozda daha iyi tolere edildiği için ideal kıyaslamaların PPI + düşük doz misoprostol (400 µg gibi) ile PPI + plasebo şeklinde olabileceği düşünülmektedir (45).

NSAİİ ÜLSER KOMPLİKASYONLARINI ÖNLEME

MUCOSA (Misoprostol Ulcer Complication Outcome Safety Assessment) çalışması ortalama 683 µg/gün misoprostolün NSAİİ ilişkili üst GI trakt komplikasyonlarını önlemede plasebodan çok daha üstün olduğunu göstermiştir (47). Diğer antisekretuar ajanlarla bu konu doğrudan araştırılmamıştır, ancak bazı veriler vardır. Üst GI kanama geçiren ve NSAİİ kullanan hastaların takip eden bir çalışmada omeprazol kullananların daha düşük rekürren kanama geçirdikleri gösterilmiştir (48). Bir diğer çalışmada ise H2 reseptör antagonisti alan hastalarda GI kanama, almayanlara göre daha yüksek bildirilmiştir, bu durum bu hastalarda dispeptik şikayetlerin maskelenmesine bağlanmıştır (49). H. pylori infekte kanamış ülseri olan hastalarda H. pylori eradikasyonu yapılanlarla 6 ay omeprazol idamesi verildiğinde bu süre içinde yeniden kanama H. pylori eradikasyonu

yaapılan grupta %18.8, omeprazol idame grubunda %4.4 olarak bulunmuştur. Yani H. pylori infekte bireyde PPI'leri komplikasyonları önleme yönünde etkili iken, infekte olmayan bireyde bu durum açık değildir.

CO-THERAPY ALTERNATİFLERİ NELERDİR ?

1. SELEKTİF COX-2 İNHİBİTÖRLERİ

Selektif COX-2 inhibitörlerinin efektif antiinflamasyon sağlamaları yanında, minimal gastrik toksisiteye sahip oldukları iyi bilinmektedir. Bir çalışmada mide ülser gelişme sıklığı, plaseboyla aynı bulunmuştur (50). Konvansiyonel NSAİİ ile karşılaştırıldığında da daha düşük gastrointestinal komplikasyonları bildirilmiştir (51, 52).

Bugün için selektif COX-2 inhibitörlerinin asit süpresörleri veya misoprostolle beraber konvansiyonel NSAİİ kullanımına bir alternatif olabileceği düşünülmekte ise de, mevcut çalışmaların GI kom-

plikasyon yönünden düşük riskli bireylerde yapıldığı unutulmamalıdır. Nitekim yeni yayınlanmış bir yazıda tek COX-2 inhibitörü kullanılan yüksek riskli bireylerde, klasik NSAİİ alanlara göre daha az olsa da GI ülser sıklığı artmış olarak bulunmuştur (53). Bugün için ülser hikayesi olan veya ülseri olan hastalarda COX-2 ile COX-2 + antiülser ajan kombinasyonunu kıyaslayan çalışmalar yapılmadıkça co-therapy önerilmektedir (22).

2. NO-NSAİİ: Nitrik oksit'in, PG'lerde olduğu gibi koruyucu etkileri olduğu bilinmektedir ve NSAİİ'lerle ester bağıyla birleştirilerek yeni formler bulunmaktadır.

3. Zwitterionic NSAİİ: Bir koruyucu mekanizma olan mukozal hidrofobisite mekanizmasını artırmaya yöneliktir.

4. NSAİİ'nin R-Enantiomerleri: S -enantiomerler PG sentezini önlerler. R formlarında aranjizik etkiyi olsa da antiinflamatuar etki zayıflar.

KAYNAKLAR

1. Collins PW, Pappo R, Dajani EZ. Chemistry and synthetic development of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1985;30: 114-7.
2. Allan L, Steiner JA, Barrow A, et al. Absorption and metabolism of radiolabeled misoprostol, abstracted. *Proceedings of World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Washington, DC, July 1983.
3. Karim A. Antiulcer prostaglandin misoprostol: Single and multiple dose pharmacokinetic profile. *Prostaglandins* 1986;33:44-50.
4. Schoenhard Gastroenterology, Oppermann J, Kohn FE. Metabolism and pharmacokinetic studies of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1985;30:126S-8S.
5. Moore JG, Alzaraki NP, Clay G. The effect of a synthetic prostaglandin E-1 analog on gastric emptying of meals in man, abstracted. *Gastroenterology* 1985;(5 pt 2):1506.
6. Brecht TH. Circulatory parameters after administration of misoprostol. *Dig Dis Sci* 1986;31:149S.
7. Arnout J, Onkelinx C, Borkett A, et al. Misoprostol does not influence the effect of ASA on platelet function and bleeding time in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1987;92:1300.
8. Lucey MR, Clark MR, Fairclough PD, et al. The effect of a PG agonist and antagonist on postprandial plasma somatostatin and gastrin in man. *Gastroenterology* 1984; 86: 1167.
9. Steiner JE. Misoprostol clinical pharmacology: Establishment of activity in man. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 136-41.
10. el-Rafaey H, Rajasekar D, Abdalla M, et al. Induction of abortion with mifepristone and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 1995;332:983-6.
11. Chen MC, Amirian DA, Toomey M, et al. Prostanoid inhibition of canine parietal cells: Mediation by the inhibitory guanosine triphosphate-binding protein of adenylate cyclase. *Gastroenterology* 1988;94:1121-6.
12. Wilson DE, Quadros E, Rajapaksa T, et al. Effect of misoprostol on gastric acid and mucus secretion in man. *Dig Dis Sci* 1986;31:126-9.
13. Sato N, Kawano S, Kamada T, et al. Hemodynamic of the gastric mucosa and gastric ulceration in rats and in patients with gastric ulcer. *Dig Dis Sci* 1986;31:35-41.
14. Elliot SL, Ferris RJ, Giraud AS, et al. Indomethacin damage to rat gastric mucosa is markedly dependent on luminal pH. *Clin and Exper Pharmacol and Physiol* 1996;23:432-4.
15. Wallaje JL, McKnight GW. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high pH microenvironment dissipated by nonsteroidal antiinflammatory drugs and endothelin. *Gastroenterology* 1990;99:295-304.
16. Schmassmann A, Tarnawski A, Peskar BM, et al. Influence of acid and angiogenesis on kinetics of gastric ulcer healing in rats: interaction with indomethacin. *Am J Physiol* 1995;268:276-85.
17. O'Laughlin JC, Silvano GK, Ivey KJ. Resistance to medical therapy of gastric ulcers in rheumatic disease patients taking aspirin. A double-blind study with cimetidine and follow-up. *Dig Dis Sci* 1982;27:976-80.
18. Koch M, Capurso L, Dezi A, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury: metaanalysis of clinical trials with misoprostol and H2-receptor antagonists. *Dig Dis* 1995;1:62-74.
19. Walan A, Bader JP, Classen M, et al. Effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med*. 1989; 320: 69-75.
20. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al. Comparison of omeprazole and ranitidine for treating and preventing ulcers associated with NSAIDs: the ASTRONAUT study. *N Engl J Med* 1998;338:719-26.
21. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al. A comparison of omeprazole and misoprostol for treating and preventing ulcers associated with NSAIDs: the OMNIUM study. *N Engl*

- J Med 1998;338:727-34.
22. Chan FKL, Sung JY. Role of acid suppressant in prophylaxis of NSAID damage. *Best Pract&Res Clin Gastroenterol* 2001;15:433-45.
 23. Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, et al. Prevention of gastroduodenal damage induced by NSAIDs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1988;297:1017-21.
 24. Hardin JG, Longenecker GL. *Handbook of drug therapy in Rheumatic Disease. Pharmacology and Clinical Aspects.* Boston: Little, Brown and Company.1992
 25. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of NSAIDs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-796.
 26. Gurkirpal S. Recent considerations in NSAID gastropathy. *Am J Med* 1998;105:31S-38S.
 27. Fries JF, Spitz PV, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
 28. Armstrong CP, Blower AL. NSAIDs and life threatening complications of peptic ulcerations. *Gut* 1987;28:527-32.
 29. Hawkey CJ. NSAID gastropathy. *Gastroenterology* 2000;119:521-35.
 30. Garcia RLA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual NSAIDs. *Lancet* 1994;343:769-72.
 31. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Concurrent use of NSAIDs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993;153:1665-70.
 32. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of NSAIDs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-40.
 33. Henry D, Lim LLY, Garcia RLA, et al. The ability in risk of gastrointestinal complications in individual NSAIDs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563-66.
 34. Cullen DJE, Hawkey GM, Greenwood DC, et al. Peptic ulcer bleeding: relative roles of H.Pylori and NSAIDs. *Gut* 1997;41:459-62.
 35. Wu CY, Poon SK, Chen GH, et al. Interaction between H. pylori and NSAIDs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:234-7.
 36. Rostom A, Wells Gastroenterology, Tugwell P, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Systematic Review* 2000;4:CD002296.
 37. Raskin JB, White RH, Jaszevski R, et al. Misoprostol and ranitidine in the prevention of NSAID-induced ulcers. *Am J Gastroenterol* 1996;91:223-27.
 38. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by NSAIDs. *N Engl J Med* 1996;334:1435-39.
 39. Hudson N, Taha AS, Russel RI, et al. Famotidine for healing and maintenance in NSAID associated gastroduodenal ulceration *Gastroenterology* 1997;112:1817-22.
 40. Ekström P, Carling L, Wetterhus S, et al. Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous NSAID therapy-a Nordic multicenter trial. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753-8.
 41. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for NSAID users. *Gastroenterology* 1996;110:A86.
 42. Hudson N, Balsitis M, Everitt S, et al. Enhanced gastric mucosal LKB4 synthesis in patients taking NSAIDs *Gut* 1993;34:742-47.
 43. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, et al. H.Pylori augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1996;110:725-32.
 44. Graham DY. NSAID ulcers: prevalence and prevention. *Mod rheumatol* 2000;10:2-7.
 45. Graham DY, Naurang MA, Donald RC, et al. Ulcer prevention in long term users of NSAIDs. *Arch Intern Med* 2002;162:169-75.
 46. Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al. Misoprostol dosage in the prevention of NSAID-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 1995;123:344-50.
 47. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastroduodenal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving NSAIDs. *Ann Intern Med* 1995;123:241-9.
 48. Garcia RLA, Ruigomez A. Secondary prevention of upper gastrointestinal bleeding associated with maintenance acid-suppressing treatment in patients with peptic ulcer bleed. *Epidemiol* 1999;10:228-32.
 49. Singh Gastroenterology, Ramey DR, Morfeld D, et al. Gastrointestinal tract complications of NSAID treatment in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*1996;156:1530-36.
 50. Laine L, Harper S, Simon T ,et al. A randomized trial comparing the effect of Rofecoxib, a COX2 specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999;117:776-83.
 51. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs NSAIDs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *JAMA* 2000;1247-55.
 52. Langman MJ, Jensen DM, Warson DJ, et al. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929-33.
 53. Wolf F, Andersen J, Thomas A.B., et al. Gastroprotective therapy and risk of gastrointestinal ulcer: risk reduction by COX-2 therapy. *J Rheumatol* 2002;29:467-73.