

Bu sebeplerden dolayıdır ki mide asid salgılanması üzerinde etkili ilaçlar yapabileceği çeşitli maddeler üzerinde çalışılması gerekmektedir. Prostaglandin E₂ (PGE₂)'nin mide salgılanmasını artırarak mide etmesinin önlenmesi için PGE₂ reseptör blokörleri geliştirilmiştir. PGE₂ reseptör blokörleri arasında Ranitidin, Famotidin, Nizatidin, Emsan ve Cimetidin gibi ilaçlar bulunmaktadır. Ranitidin, H₂ reseptör blokörü olarak tanınmaktadır. Bu ilaç, mide asid salgılanmasını azaltarak mide etmesini önler. Ranitidin, mide asid salgılanmasını azaltarak mide etmesini önler. Ranitidin, mide asid salgılanmasını azaltarak mide etmesini önler.

Yeni bir H₂ reseptör blokörü antihistaminik: RANİTİDİN

Ecz.M. Nejat GACAR (x)

ÖZET

Ranitidin yeni bir Histamin H₂ reseptör blokörü maddedir. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla diğer H₂ reseptör blokörü antihistaminik ilaçlardan olan simetidin, burumamid ve metiamid'e nazaran daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan bazıları derlenip ranitidin'in tanıtılması amacıyla takdim edildi.

GİRİŞ:

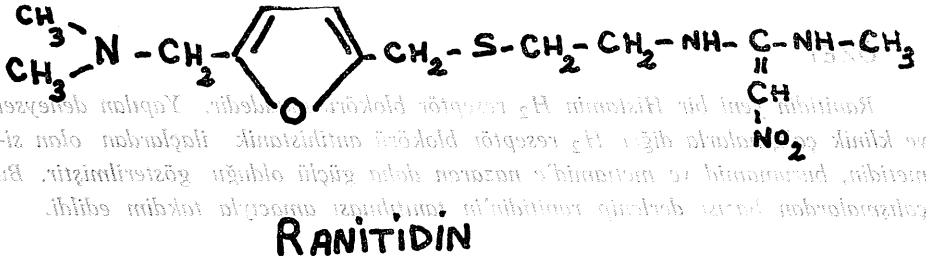
Peptik ülser günümüzde oldukça yaygın olarak gözlenen bir hastalık olması nedeniyle önem kazanmıştır. Mide suyundaki asid konsantrasyonunun düşürülmesi ve mide motilitesinin azaltılması peptik ülserin gelişmesini engeller ve ağrıyı ortadan kaldırır. Parasetamolik ilaçlar bu nedenle peptik ülserin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca mide suyundaki asid konsantrasyonunun düşürülmesi amacıyla alüminyum hidroksit ve benzeri anti asid ilaçlar da yaygın olarak kullanılmaktadır. Parasetamolik ilaç kullanılan hastalarda peptik ülserin kapanmasında bu grup ilaçların etkinliklerinin fazla olmadığı tespit edilmiştir. Bunun nedenleri şu şekilde sıralanır:

- Midenin asid salgılayan bezleri bu ilaçların inhibitör etkisine karşı oldukça dayanıklıdır. Açlık salgısı bu grup ilaçlarla azaltılabilir, fakat sindirim esnasında artan salgılanma üzerinde fazla etkili değildirler.
- Midenin boşalmasını geçiktirdiklerinden besinlerin orada daha uzun süre kalmasına ve böylece asid salgılanması üzerinde besinin stimulan etkisinin sürmesine neden olurlar.
- Asid salgılanması üzerinde parasetamatik sinirler yanısıra mukozadan histamin ve gastrin saliverilmesi gibi humoral faktörlerce rol oynar.

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Farmakoloji bilim dalı uzmanı

Bu sebeplerden dolayıdır ki mide asid salgılanması üzerinde etkili inhibisyon yapabilecek çeşitli maddeler üzerinde çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Prostaglandin E₂ (PGE₂)'nin mide salgılarını tüm parametrelerde inhibe etmesi ümit verici görülmüş fakat simetidin ve benzeri güçlü H₂ reseptör blokörleri antihistaminikler, PGE₂ ile ilgili bu tür araştırmalara şimdilik ara verilmesine neden olmuştur. Bu arada SKF 92994 (Oxmetidin) ve SKF 93479 gibi uzun etkili ve güçlü H₂ reseptör blokörleri antihistaminikler sentez edilmiş ve üzerlerinde araştırmalar halen devam etmektedir. Bunlar içerisinde en ümit verici görüleni RANİTİDİN'dir.

RANİTİDİN-



Şekil I- Ranitidin'in Kimyasal yapısı

Histaminin H₂ reseptörleri aracılığı ile meydana gelen etkileri, yani sıçan uterusunda meydana getirdiği rölaksasyon, yüksek dozlarında meydana gelen vazodressyon, mide asid salgısında meydana getirdiği artışlar ve izole kalpte meydana getirdiği pozitif kronotrop etki ile ventrikül kasındaki pozitif inotrop etki klasik antihistaminikler diye bilinen histaminin H₁ reseptör blokörleriyle antagonize edilemezler. Buna karşılık imidazol türevleriyle örneğin 1972'de bulunan burumamid daha sonra bulunan metiyamid ve simetidin ile yukarıda sayılan histamin etkiler güçlü bir şekilde bloke edilirler. Burumamide ve metiyamid imidazol halkasına bağlı uzun yan zincirinde tiyo üre grubu içerirler. Simetidin ise yan zincirinde syanoguanidin içerir. H₂ reseptörlerinin etkilerini antagonize etmek için imidazol halkasının gerekli olduğu düşüncesi günümüze kadar gelmiştir, bu gün ise imidazol halkası ihtiva etmemesine rağmen ranitidin'in hem invitro hem de in vivo olarak reseptör antagonisti olduğunu göstermektedir. Şekil 1 de görüldüğü gibi ranitidin bir furan halkası ve buna bağlı aminoalkil yapısı taşımaktadır. Ranitidin'in H₂ reseptör antagonisti olarak aktivitesini belirlemek için çeşitli araştırmacılar tarafından metiamid ve simetidin ile karşılaştırmaları yapılmıştır. Çalışmalarda kobay sağ atrium preparatı, sıçan tuba uterusu, kobay ileum'u gibi izole dokular kullanılmıştır. Ayrıca anesteziye sokulan sıçan ve köpeklerde perfüze mide preparatında asid salgılanması üzerinde çalışılmış, bu arada köpek perfüze mide preparatı çalışması yanı sıra yüksek dozdaki histaminin vazoda depressör etkisi sistemik arter basıncı

kaydedilerek ve solunum üzerine H₂ reseptör blokörlerinin etkileri gözlenmiştir. Sonuçta izole kobay sağ atriumunda ranitidinin maksimum cevabı azaltmaksızın histaminin doz cevap eğrisinde doza bağımlı olarak sağa kayma meydana getirmiştir ki buda araştırmacıların görüşlerine göre ranitidinin kompatatif antagonist olduğunu göstermektedir. Benzer sonuçlar metiamid ve simetidin ile de elde edilmiştir, bu blokörlerinde kompatatif antagonist oldukları belirtilmiştir. Ranitidin bu çalışmada metiamide göre 7.9, simetidine göre ise 4.5 defa daha güçlü bulunmuştur. Araştırmacılar histamin yerine agonist olarak isoprenalini kullandıklarında ne ranitidin nede simetidin kobay atriumunun isoprenaline cevabını önemli derecede etkilememiştir. İzole sıçan uterus preparatında da her üç antagonistin kompatatif olarak histaminin etkilerini antagonize ettikleri tespit edilmiştir. Ranitidin burada metiamide göre 3.6 simetidine göre ise 5.9 defa daha güçlü antagonist etki göstermiştir. Kobay atrium preparatında olduğu gibi agonist olarak isoprenalini kullanıldığında ne ranitidin nede simetidin cevapları önemli derecede etkileyememiştir. İzole kobay ileum preparatında ise blokörler çok yüksek dozlara çıkılmasına rağmen histaminin kontraksiyon yapıcı etkilerini önleyememiştir, buda bilindiği gibi histaminin ileumdaki etkilerinde H₁ reseptörlerinin aracılık yaptığını vurgulamaktadır.

Blokörlerin in vivo olarak sekresyonu önleyici etkileride sıçan ve köpek mide preparatlarında çalışılmıştır. Anestezideki sıçan perfüze mide preparatında ranitidin histamin ve pentagastirin tarafından artırılan gastirik asid sekresyonunu doza bağlı olarak inhibe etmiştir. ED₅₀ değerleri hesaplanmış ve buna göre etki güçleri karşılaştırılmıştır. Ranitidin Metiamidden 5.2 ve simetidinden 7 defa daha aktif bulunmuştur. Pentagastirin antagonisti olarak ranitidin metiamidden 3.5, simetidinden 2.2 kez daha güçlü etki göstermiştir. Köpeklerde yapılan bir başka çalışmada gastrik sekresyon üzerine antagonistlerin etkileri incelenirken aynı deneyin kardiyovasküler ve solunum parametreleride incelenmiştir. Diastolik kan basıncında histaminin 0.03-3 mikro gram/kg dozlarındaki etkileriyle doz cevap eğrileri elde edilmiştir. Histamin maksimum 3 mikro gram/kg dozun tatbik edildiğinde diastolik kan basıncında yaklaşık 65-85 mmHg'lık bir düşüş meydana getirmiştir. Mepiramin uygulanması histamin doz-cevap eğrisinin sağa kaymasına neden olmuş, H₂ reseptör blokörlerinin uygulanması doz-cevap eğrisini daha da sağa kaydırmıştır. Bu çalışmalarda ranitidin simetidin'e nazaran 19.2 kez daha güçlü bir blokaj meydana getirdiğini göstermektedir.

Barbat ve arkadaşları da 12 sağlıklı insan üzerinde oral ve ven içi uygulamada Ranitidin ve simetidin kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilerini incelemiştirler. Oral çalışmada deneklere 7 gün süreyle 4 kez 400 mg simetidin verilmiş, diğer gruba da 7 gün plasebo tabletleri uygulanmıştır. 7. günün sabahın da şahıslar bazal şartlarda laboratuvar da incelemeye alınmışlardır. 30 dakika dinlenmeden sonra kalp hızı, arteriyel kan basıncı, EKG ve apekskardiyogram (AKG) önceden tanımlanan metodlarla ölçülmüştür. Ven içi uygulama

Yapılan grupta ise deneklerden bazılarında 3.5 mg/kg simetidin, bazılarında 1.5 mg/kg ranitidin verilmiştir, kontrol grubunda eşit hacimde serum fizyolojik uygulanmıştır. Uygulamadan sonraki 0,5,10,15'30 ve 60'ncı dakikalarda prolaktin konsantrasyonunun belirlenmesi için kan örnekleri alınmıştır.

Kör analiziyede sonuçlar Barbat ve arkadaşları tarafından değerlendirilmiştir. Oral simetidin'in plasebo ile karşılaştırılmasında kalp hızını önemli derecede azalttığı fakat gözlemlenen diğer parametreler de önemli değişikliğe neden olmadığı tespit edilmiştir. Diğer gruplarla yapılan çalışmalarda da simetidin ve ranitidin'in kardiyovasküler sistemde önemli değişiklikler ortaya çıkarmadığı tespit edilmiştir. Plazma prolaktin konsantrasyonu ven içi simetidin verilmesiyle yükselmiş buna rağmen ranitidin uygulamasıyla bir değişiklik gözlenmemiştir. Simetidin'in oral uygulaması bradikardiye neden olmasına karşılık, ven içi uygulandığında prolaktin konsantrasyonunu arttırdığı halde bradikardi oluşturmamıştır. Sonuç olarak Ranitidin'in diğer histamin H₂ reseptör blokörlerine nazaran çeşitli üstünlüklerinin olduğu tespit edilmiştir.

Ranitidin'in farmakolojik etkileriyle ilgili çalışmalar sürerken farmakokinetik özellikleri, vücut sıvıları ve plazma düzeyleri tayini içinde yeni metod ve teknik geliştirilmesiyle ilgili araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalar sonunda 1979 yılında Carey ve arkadaşları plazmada ranitidin tayini için spesifik olan "Yüksek performanslı likid kromatografisi" metodunu geliştirmişlerdir. 1980 yılında da Fellows ve arkadaşları ml'de 1 ng (nano gram)'a kadar hassasiyette ranitidin tayin edecek bir radioimmünessey tekniği geliştirmişlerdir. Bu tekniği insan plazma, süt, beyin omurilik sıvısı ve idrarında denemişlerdir. Ayrıca Carey ve arkadaşlarının geliştirdiği kromatografi metoduyla karşılaştırmasını yapmışlar ve iki tekniğin arasında 0.98 oranında bir korelasyon bulmuşlardır.

Bogues ve arkadaşları da radioimmünessey metoduyla 12 gönüllü de ranitidin'in oral ve ven içi uygulamadaki plazma konsantrasyonlarını tespit etmişler, farmakokinetik özelliklerini incelemişlerdir,

İmidazol halkası ihtiva eden burumamid, metiyamid ve simetidin gibi ilaçların çeşitli yan ve toksik etkileri gözlenmiştir. Burumamid güçlü bir H₂ reseptör blokörü antihistaminik olmasına karşın oral yoldan etkili olmadığı ve alfa adrenerjik reseptörleri bloke ettiği, kemik iliğinde depresyon yaptığı tespit edilmiştir. Metiamid etki gücü burumamide nazaran 10 kez daha fazla olan bir blokör olmasına rağmen agranülositosis oluşturma potansiyeli hızlı klinik gelişmelerini engeller. Oral yönden aktif olması, daha selektif etkili olması ve klinik çalışmalar, peptik ülser tedavisinde etkili bir ajan olduğu yönünde ümit vermişti. Metiyamid ve burumamidin bu etkilerinin imidazol halkasında tiyöüre radikali taşınmalarına bağlandı. Sonuçta yan zincirinde syanoguanidin içeren simetidin geliştirildi. Simetidinle yapılan deneysel ve klinik araştırmalar halen devam etmekle beraber bu bileşiğin hematolojik ve toksik renal etkilerinin olmadığı ve güçlü bir gastrik asid sek-

resyonu inhibitörü olduğu gözlenmiştir. Simetidin'in de jinokomasti ve prolaktin seviyelerini yükseltmek gibi yan etkilerinin olduğu tespit edilmiştir.

Ranitidin H_2 reseptör antagonistlerinin yapısal olarak yeni bir tipidir. İmizadazol halkası, tiyöre ve siyanoguanidin grupları ihtiva etmez. Bu gün için ranitidin'in gerek deneysel araştırmalar gerekse klinik incelemeler sonucu iyi bir terapötik ajan olabileceği ileri sürölmektedir. Halen peptik ülserli hastalarda terapö tik etkinliği detaylı olarak araştırılmaktadır.

SUMMARY-

RANİTİDİN

Ranitidin is a one of the new substance which antihistaminic H_2 receptor-blocked. İn experimental investigation and clinical observations suggest that ranitidin most powerfull substance than cimetidin brumamide and methiamide as for as blocking H_2 receptors. İn order o become a familiarize some of the our papers are presented.

KAYNAKLAR--

- 1- Barbat. J ad Warrington. S.J. (İntroduced by P. Turner): Effects of cimetidine and ranitidine on some non-invasive indices of cardiac function. Br. J. Pharmac. col 72 (1 .. 131 P (1981)
- 2- Bogues. K Dixon. G. T Fowler. P. W.N. Jenner Maconochie. J.G Martin . L.E and Willoughby: Pharmacokinetics and bioavailability of ranitidine in humans Br. J. Pharmac. 73 (1). 275 P. (1981)
- 3- Brimblecombe. R.W Duncan. W.A. Owen. D.A.A. and Persons. M. E: The pharmacology of burimamide and metiamide two histamine H_2 -Receptor antagonist. Fedn. Proc. 35 1931-1943. 1976
- 4- Carey. P.F and Martin . L.E: A high performance liquid chromatography method for the determination of ranitidine in plasma. Journal of liquia chromatography. 2 (9). 1291-1303. 1979
- 5- Daly. M.J. Humphrey Janet. M and Stables. R: Some in vitro and in vivo actions of the new histamine H_2 -receptor antagonist ranitidine., Br. J. Pharmac., 72 (1)., 49-54., 1981
- 6- Daly. M. J., Humphrey, Janet. M and stables. R: Antagonism of vasodepressor and gastric secretory responses to histamine by the H_2 -receptor antagonists, ranitidine and cimetidine, in the anaesthetized dog., Br. J. Pharmac., 72 (1)., 55-60., 1981

- 7- Durant, G.J., Ganellin, C.R., Parsons, M.E, Rasmussen, A.C and Rawlings, D.A: S.K.F 93479, a potent and long acting histamine H₂-receptor antagonist Br. J. Pharmac., 74(1), 200 P., 1981
- 8- Fellow, I, Jenner, W.N., Martin, L.E. and Willoughby, A. Ü:A development of a radioimmunoassay for ranitidine in biological fluids., Br. J. Pharmac., submitted for the london meeting. December., 1980
- 9- Kayaalp, O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. cilt 2, sh 1150 Ayrıldız matbaası., 1979., ANKARA