

## Histamin H<sub>2</sub>-reseptör blokörleri

Prof. Dr. Ahmet ACET\*, Yrd. Doç. Dr. Ercüment ÖLMEZ\*

*Bu derleme, histamin H<sub>2</sub>-reseptör antagonisti ilaçların klinik farmakolojisi ve peptik ülser hastalığı, Zollinger-Ellison sendromu, gastro-özofageal reflüks hastalığı (reflüks özofajiti) ve akut stres ülserleri ve erozyonları adıyla bilinen asid-peptik bozukluklarının önlenmesi ve tedavisindeki yararlılıkları ile ilgilidir. Klinikte kullanılmakta olan H<sub>2</sub>-reseptör blokörü ilaçlar (Simetidin, Ranitidin, Famotidin ve Nizatidin) eşit güçteki dozlarda verildiklerinde benzer etkileri oluştururlar. Simetidin ve daha az oranda ranitidin çeşitli ilaçların metabolizmasını inhibe ederek, bu ilaçlarla etkileşebilirler. Famotidin ve nizatidin ise bunlara göre diğer ilaçlarla daha az etkileşirler. H<sub>2</sub>-blokör bir ilaçla tedavi düşünüldüğünde diğer ilaçlarla olan etkileşimi, güvenilirliği ve fiyatı göz önünde bulundurulmalıdır [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(1):53-64,1994].*

**Anahtar kelimeler:** Histamin, H<sub>2</sub>-reseptör blokörleri, klinik farmakoloji

### Histamin H<sub>2</sub>-Receptor Blockers

*This review is about clinical pharmacology of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists and their prophylactic and therapeutic effects in peptic ulcer disease, Zollinger-Ellison Syndrome, gastroesophageal reflux and acute stress ulcers and erosions which are known asid-peptic disorders. H<sub>2</sub>-receptor blocker drugs (Cimetidine, Ranitidine, Famotidine, Nizatidine) using clinically shows similar effects when they are equipotent doses. Cimetidine and in a lesser extent ranitidine could interact many drugs by inhibiting metabolism of these drugs. However, famotidine and nizatidine interact with other drugs lesser than former drugs. If a therapy is planned with H<sub>2</sub>-blocker drugs, interactions with other drugs, safety and price of these drugs should be considered. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1(1):53-64,1994].*

**Key words:** Histamine, H<sub>2</sub>-receptor blockers, clinical pharmacology

### I. H<sub>2</sub>-BLOKÖRLERİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ

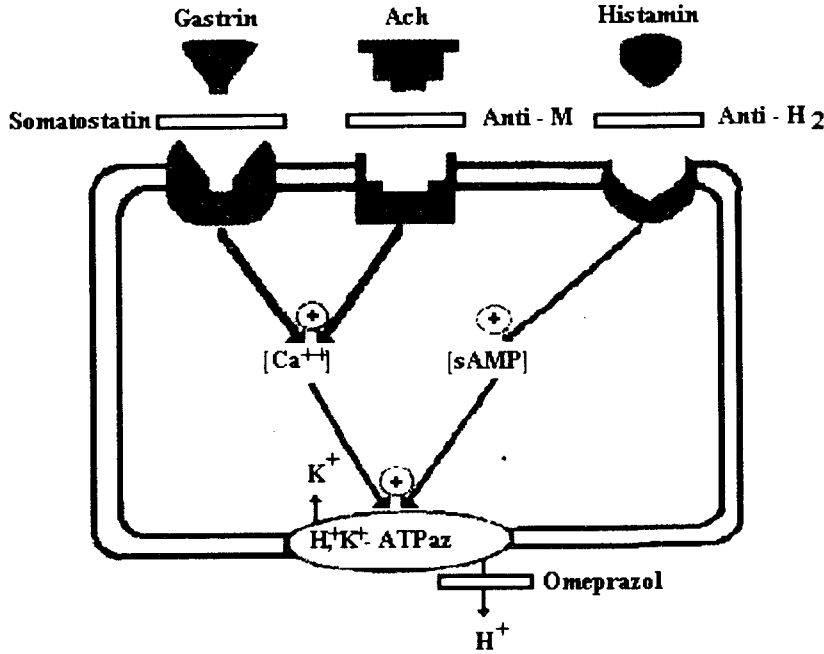
Halen ülkemizde kullanılmakta olan dört önemli H<sub>2</sub>-blokörün (Simetidin, Ranitidin, Famotidin ve Nizatidin) kimyasal yapıları, biyoyararlanımları, dağılım hacimleri (Vd), yarılanma ömürleri (t<sub>1/2β</sub>) ve atılım yolları Tablo 1'de verilmiştir.

#### Gastrik Etkileri

Mide asidi salgılayan paryetal hücrelerin bazolateral membranları üzerindeki histamin

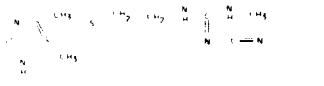
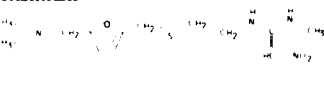
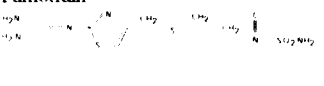

reseptörleri H<sub>2</sub> alt-tipindedir ve bu nedenle, difenhidramin gibi klasik antihistaminikler (H<sub>1</sub>-reseptör blokörleri) ile bloke edilemezler<sup>1</sup>. Mast hücreleri ve muhtemelen diğer hücrelerden salıverilen histamin tarafından H<sub>2</sub>-reseptörlerin işgali ile adenilat siklaz enzimi aktive olur ve hücre içinde siklik-AMP (sAMP) konsantrasyonu artar. sAMP düzeyindeki artış, potasyum iyonları için mübadelede, büyük bir konsantrasyon gradientine karşı hidrojen iyonlarını salgılayan H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPaz'ın, yani paryetal hücrenin proton pompasının, aktive olmasına neden olur (Şekil 1). H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri, histaminin H<sub>2</sub>-reseptörlere bağlan-

\* : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı - Malatya



Şekil 1: Mide parietal hücrelerinde hidrojen iyonunun hormonal ve farmakolojik kontrolü. Anti-M=antimuskarinik ajanlar, Anti-H<sub>2</sub>=Histamin H<sub>2</sub>-blokörü ilaçlar, Ach=Asetilkolin. Histamin intraselüler siklik AMP (sAMP) konsantrasyonlarını artırır, gastrin ve asetilkolin ise intraselüler kalsiyumu artırır.

Tablo I. H<sub>2</sub>-reseptör blokörleri

İlaç	Biyoyararlanım (oral) (%)	Vd (litre/kg)	t <sub>1/2β</sub>	Eliminasyon
Simetidin 	70	2	2 saat Şiddetli böbrek yetmezliğinde artar.	Çoğunlukla böbrekler yoluyla. Major metabolit S-oksit
Ranitidin 	50	2	3 saat Şiddetli böbrek yetmezliğinde artar.	Çoğunlukla böbrekler yoluyla. S-oksit, N-oksit ve N-desmetil metabolitleri
Famotidin 	37-45		2.5-4 saat Şiddetli böbrek yetmezliğinde artar.	Çoğunlukla böbrekler yoluyla. Major metabolit S-oksit
Nizatidin 	98	0.8-1.5	1-2 saat Şiddetli böbrek yetmezliğinde artar.	Çoğunlukla böbrekler yoluyla. S-oksit, N-oksit ve N-desmetil metabolitleri

masını kompetitif ve selektif olarak inhibe ederler. Böylece, hem intraselüler sAMP konsantrasyonu, hem de paryetal hücrelerden asid sekresyonu azalır. Bu hücrelerde gastrin (özellikle G<sub>17</sub> ve G<sub>34</sub>) ve asetilkolin (muskarinik) için de reseptörler bulunur. Asetilkolin ve gastrin intraselüler kalsiyumu artırarak paryetal hücreleri aktive ederler<sup>2</sup>. Histamin'le aktive olan sAMP yolağı ile gastrin veya asetilkolin tarafından aktive edilen kalsiyum yolağı arasında in vivo bir etkileşim olduğu bildirilmektedir<sup>3</sup>.

Mide asid sekresyonu inhibisyonunda dört H<sub>2</sub>-reseptör blokörün nisbi güçleri 20-50 katı farklılık arz etmektedir ve en az güçlüsü simetidin, en güçlüsü ise famotidin olarak bildirilmektedir<sup>4-7</sup> (Tablo I). İnsanlarda, in vivo pentagastrin stimülasyonuna bağlı mide asid sekresyonunun %50 inhibe edilmesi için gerekli etkili konsantrasyonlar Tablo II'de gösterilmiştir. Normal dozlar ile %50 inhibisyon için gerekli düzeylerin üzerindeki serum konsantrasyonu süresi simetidin için 6 saat, nizatidin, famotidin ve ranitidin için ise 10 saattir<sup>4-7</sup>.

Pepsinojen sekresyonundaki azalmadan dolayı, peptik aktivite, bu dört ilaç tarafından azaltılır ve mide pH'sının 4'ün üzerine çıkması aktiviteyi çok daha azaltır<sup>8</sup>. Bu ilaçlardan hiçbiri özofageal sfinkter fonksiyonda azalma ve mide boşalımı üzerinde belirgin bir etki meydana getirmezler<sup>9</sup>.

H<sub>2</sub>-blokörler ile tedaviye son verildikten sonra, mide asid sekresyonu hızla tedavi öncesi durumuna veya biraz daha üst düzeylere ulaşır (rebound hipersekresyon). Bu yaklaşık birkaç gün veya birkaç hafta sürer<sup>10</sup>. Gerçekte rebound hipersekresyonun mekanizması açık değildir ve H<sub>2</sub>-blokörlerle tedavinin sonlanmasından haftalar veya aylar sonra, asid-peptik hastalığın yeniden nüksetmesinde oynadığı rol muhtemelen önemsizdir.

### Farmakokinetiği

Simetidin, ranitidin ve famotidin'in absorpsiyonları hızlıdır. Yaygın ilk-geçiş karaciğer metabolizmasına uğradıklarından dolayı, oral uygulanmalarından sonra bu ilaçların biyoyararlanımları %43-70 arasında değişir<sup>4-7,11</sup> (Tablo III). Nizatidin'in karaciğerden ilk geçişteki metabolizması az olduğundan biyoyararlanımı %100'e yaklaşırl<sup>12</sup>. Bu dört ilaç, oral alındıktan yaklaşık 1-3 saat sonra serumda etkili konsantrasyonlarına ulaşırlar. Dört ilacın da dağılım hacmi vücudun tüm su içeriğini geçer (Tablo III). Simetidin yağ dokusu hariç, çoğu organlara yaygın olarak dağılır<sup>11</sup>. Vücuttaki simetidin'in yaklaşık %70'i iskelet kasında bulunur. Dağılım hacimleri, böbrek yetmezliği veya kompanse edilmiş karaciğer hastalığında değişmez; fakat şiddetli karaciğer hastalıklarında artar; kan basıncı ve kan verimindeki değişikliklerle değişebilir<sup>4-7</sup>. Bu ilaçlar serebrospinal sıvıda bulunur, plasental engeli geçer ve sütle atılırlar (Tablo III). Şiddetli karaciğer hastalığında simetidin'in serebrospinal sıvıdaki dağılımı artar ve buradaki konsantrasyonun serum konsantrasyonuna oranı 0.24'den 0.5-1'e çıkar<sup>13</sup>. Bu nedenle, simetidin'in dozu, şiddetli karaciğer hastalığı olanlarda, mental konfüzyondan sakınmak için azaltılmalıdır. Dağılım hacmi yaşlılarda yaklaşık %40 azalma gösterir. Bu muhtemelen yaş ilerlemesi ile ilgili olarak kas kitlesindeki azalmadan ileri gelmektedir.

H<sub>2</sub>-blokörlerin klerens ve eliminasyon ömürleri oldukça değişken olduğu halde, serumdaki yarı ömürleri normal kişilerde 1.5-4 saat arasındadır (Tablo III). Bu ilaçların eliminasyonu karaciğer

Tablo II. H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri ilaçların karşılaştırılması

İlaç	Simetidin	Ranitidin	Nizatidin	Famotidin
Ticari ismi	Tagamet	Zantac	Axid	Pepcid
Nisbi gücü	1	4-10	4-10	20-50
ED <sub>50</sub> (µg/litre)	250-500	60-165	154-180	10-13
Duodenal ülseri iyileştirici doz (mg)	300 gid 400 bid 800 hs	150 bid 300 hs	150 bid 300 hs	40 hs
Yeniden ülserin oluşumunu önleyici doz (mg)	400 hs	150 hs	150 hs	20 hs
Mide ülserini iyileştirici doz (mg)	300 gid 400 bid 800 hs	150 bid		

gid = günde dört kez, bid = günde iki kez, hs = yatarken

metabolizması, glomerüler filtrasyon ve renal tübüler sekresyonun kombinasyonu ile oluşur. Simetidin, ranitidin ve famotidin'in oral dozlarının eliminasyonu için başlıca yol karaciğer metabolizması; nizatidin'in eliminasyonu için ise başlıca yol renal ekskresyondur<sup>4-7</sup>. İntravenöz uygulama ile tek dozun yalnız %20-40 karaciğerde metabolize olur, geri kalanı ise böbreklerden elimine edilir. Sadece nizatidin'in aktif bir metabolite (N-2-monodesmetil-nizatidin) dönüştüğü görülür. Bu metabolit, ana ilacın aktivitesinin %60'ına sahiptir<sup>7</sup>. Dört ilacın da renal klerensi genelde kreatin klerensinden 2-3 kez daha fazladır; bu da yaygın renal tübüler sekresyona uğradıklarını göstermektedir<sup>4-7</sup>.

Hastayla ilgili birçok faktörler, özellikle böbrek fonksiyonu ve yaş, bu ilaçların farmakokinetiğini değiştirebilir<sup>4-7,14,15</sup>. Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaçların yarı ömrü 2-6 katına kadar çıkabilir; orta ve şiddetli renal fonksiyon bozukluğu olanlarda bu dört ilacın da dozlarının azaltılması gerekir (Tablo IV). Yanıklı hastalarda da renal fonksiyonun azalmış olması nedeniyle bu ilaçların dozları azaltılmalıdır. H<sub>2</sub>-blokörlerin klerensi, yanıktan 7-25 gün sonra glomeruler filtrasyon hızındaki artıştan dolayı artar ve bu

dönemde dozları artırılmalıdır.

Hemodiyalizden sonra ise ilave dozlara gerek yoktur.

Karaciğer yetersizliğinin H<sub>2</sub>-blokörlerin farmakokinetiğini değiştirdiği, fakat yalnızca şiddetli karaciğer hastalığı ile birlikte böbrek yetmezliği olan hastalarda dozlarının azaltılması gerektiği bildirilmektedir<sup>16-18</sup>.

Yaş faktörü, bu ilaçların çocuklar veya yaşlı hastalarda kullanılması durumunda göz önünde bulundurulmalıdır. Yeni doğmuş çocuklarda, H<sub>2</sub>-blokörlerin böbrekte tübüler sekresyonunun azalmasından dolayı daha az ilaca ihtiyaç duyulur<sup>4-6,14,19</sup> (Tablo V). Genç çocuklarda ise ilaç klerensi arttığından dolayı daha yüksek dozlar gerekir<sup>19</sup>. Yaşlılarda bu dört ilacın da serum konsantrasyonu-zaman eğrileri altındaki alanda bir artış ve klerenslerinde bir azalma olur<sup>11,14,20</sup>. Simetidin klerensinin 30 ile 67 yaşları arasında %50 ve 20 ile 75 yaşları arasında %75 azaldığı bildirilmektedir<sup>11,20</sup>. Ayrıca yaşlılarda simetidin'in dağılım hacminde %40 azalma vardır. Genç ve yaşlı yetişkinlerde benzer serum konsantrasyonları sağlamak için önerilen dozlar Tablo V'de verilmiştir<sup>14</sup>.

Tablo III. H<sub>2</sub>-reseptör antagonistlerinin klinik farmakokinetiği

İlaç	Simetidin	Ranitidin	Nizatidin	Famotidin
<b>Absorbsiyon</b>				
Biyoyararlanım (%)	30-80 (70)	30-88 (50)	75-100 (98)	37-45 (43)
Serum pik konsantrasyonuna ulaşma zamanı (saat)	1-2	1-3	1-3	1-3.5
<b>Dağılım</b>				
Hacim (litre/kg)	0.8-1.2	1.2-1.9	1.2-1.6	1.1-1.4
Serum proteinlerine bağlanma (%)	13-26	15	26-35	16
Serebrospinal sıvı / serum oranı	0.18	0.06-0.17	Bilinmiyor	0.05-0.09
Süt / serum oranı	4.6-11.8	1.9-23.8	Bilinmiyor	0.41-1.78
Fötüs / anne oranı	0.4-0.8	Bilinmiyor	Bilinmiyor	0.06
<b>Eliminasyon</b>				
Toplam sistemik klerens (ml/dak)	450-650	568-709	667-850	417-483
Serumdaki yarı ömrü (saat)	1.5-2.3	1.6-2.4	1.1-1.6	2.5-4
Hepatik klerens (%)	60	73	22	50-80
Oral	25-40	30	25	25-30
İntravenöz				
Renal klerens (%)	40	27	57-65	25-30
Oral	50-80	50	75	65-80
İntravenöz				

Tablo IV. H<sub>2</sub>-blokörlerin böbrek yetmezlikli hastalardaki dozları

İlaç / Kreatin Klerensi (ml/dak)	Doz
Simetidin > 30 15-30 5-14	800 mg/gün 600 mg/gün 400 mg/gün
Ranitidin < 50	150 mg/gün
Nizatidin 20-50 < 20	150 mg/gün 150 mg/günaşırı
Famotidin < 10	20 mg/gün veya 40 mg/günaşırı

Tablo V. H<sub>2</sub>-blokörlerin yaşa göre dozları

Yaş Grubu	Simetidin	Ranitidin	Nizatidin	Famotidin
Yeni doğanda	Düşük dozlarda	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Çocuklar (3-16 yaş) (mg/kg/gün)	15-20	1-3	Bilinmiyor	0.9
Yaşlılar (>65 yaş) (mg/gün) 65-75 yaş 76-84 yaş ≥ 85 yaş	600 400 200	İlacın yarı ömrü iki katına kadar arttığından doz azaltılmalıdır.	150	İlacın yarı ömrü iki katına kadar arttığından doz azaltılmalıdır.

### İmmunolojik Etkileri

Simetidin'in in vitro olarak, H<sub>2</sub>-reseptör blokajı ile T-lenfositler üzerindeki etkisi sonucu hücrel immunitiyi artırdığı ve simetidin alan hastalarda mitogen stimülasyonuna cevap veren lenfositlerin oranının önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir<sup>21</sup>. Ranitidin ve famotidin ise böyle bir etkiye sahip değildir.

Cilde metastaza sahip olan melanomlu hastalardaki kontrolsüz deneylerde, simetidin'in bazı hastalarda interferon ile oluşturulan iyileşme ihtimamalı artırdığı görülmüştür<sup>22</sup>. Simetidin'in immun sistemi yeterli olan kişilerde Herpes Zoster lezyonlarının iyileşmesini hızlandırdığı da bildirilmektedir<sup>23</sup>.

### Yan Etkileri

Bu dört ilacın da yan etkisi nisbeten azdır<sup>24, 25</sup>. En fazla görülen yan etkiler diyare (%1-3), baş ağrısı (%2- 3), uyuşukluk (%1-2), yorgunluk (%2), kas ağrıları (%2) ve konstipasyon (%1) dur. Yüzde birden daha az oranda oluşan yan etkiler ise mental konfüzyon, baş dönmesi, uyuklama hali, jinekomasti, galaktore, impotens, libidoda azalma, nötropeni, trombositopeni, agranülositoz, hepatit veya hepatit olmadan karaciğer enzimlerinin serum düzeylerinde artış, ilaç ateşi, allerjik reaksiyonlar, serum kreatin düzeylerinde artış, interstisyel nefrit, eklem ağrısı, kas ağrısı, polimiyozitis, hafif veya şiddetli deri reaksiyonları, bradikardi, taşikardi, hipotansiyon ve kalp aritmilerini içerir. Bu yan

etkilerin bir kısmı (örneğin, kalp reaksiyonları) H<sub>2</sub>-reseptör blokajı ile ilgili olduğu halde, çoğu yan etkiler ilaçlara karşı aşırı duyarlık reaksiyonları ile ilgilidir.

Simetidin'in serum konsantrasyonu 1-25 mg/ml ve serebrospinal sıvı konsantrasyonu 0.2 mg/ml üzerinde olduğunda mental değişikliklerin oluşabileceği ileri sürülmüştür<sup>13</sup>. Mental konfüzyon uykusuzluk, çevreye uyum yeteneğinin kaybı, heyecan, halüsinasyon, lokal seyirme, nöbetler, isteksizlik ve apneik kekelemeyi içeren diğer nörolojik belirtilerle birlikte olabilir<sup>13</sup>. Simetidin **Tablo III** ve **IV**'de belirtilen dozlarda verildiğinde bu komplikasyonların oluşması önlenemez. Simetidin'in kesilmesinden 24-48 saat sonra hastaların çoğunda mental durumda bir düzelme görülür. Ranitidin ve famotidin de serebrospinal sıvıya geçer ve çok az ihtimalle mental konfüzyon oluşturabilirler<sup>26,27</sup>. Oral olarak simetidin, ranitidin ve famotidin alan, ayakta tedavi gören hastalarda nadir olarak mental konfüzyon görülür.

Simetidin ve daha az oranda ranitidin özellikle yüksek dozlarda serum prolaktin konsantrasyonunu artırır<sup>4,5</sup>. Prolaktin konsantrasyonundaki artış kadınlarda meme şişliği ve galaktore, erkeklerde ise jinekomasti gibi semptomların oluşmasına neden olur. Famotidin ve nizatidin ise serum prolaktin seviyesini artırmazlar.

Uzun süre yüksek dozlarda simetidin alan erkeklerde impotens ve libido kaybı sıkça oluşur. Bu etki simetidin'in androjen reseptörlerine dihidrotestosteron bağlanmasını inhibe etmesine bağlıdır ve diğer H<sub>2</sub>-blokörlerle meydana gelmez<sup>25,28</sup>. Son yıllarda, simetidin'in östradiol metabolizmasını inhibe ederek, erkeklerde serum östradiol düzeylerini artırdığı da bildirilmektedir<sup>29</sup>. Bu etki ranitidin'de görülmez.

Çoğunlukla yüksek dozlarda intravenöz H<sub>2</sub>-blokörleri uygulanan hastalarda, serum aminotransferaz düzeylerinde reverzibl bir artış görülür<sup>4,7,30</sup>. Böyle bir tedavi gören hastada, karaciğer fonksiyon testi ilacın kesilmesinden yaklaşık 5 gün sonra yapılmalıdır. Simetidin ve ranitidin çok nadir olarak hepatite de neden olabilir<sup>30</sup>. H<sub>2</sub>-blokörler muhtemelen karaciğer kan akımını önemli ölçüde değiştirmezler<sup>5,7,31</sup>. Bu ilaçların hematolojik yan etkileri çok azdır ve simetidin için %0.01-0.7 oranları arasında olduğu bildirilmektedir<sup>4,7</sup>. Simetidin'le belirlenen hematolojik toksik etkiler lökopeni, trombositopeni, anemi veya pansitopeniyi içermektedir<sup>32</sup>; bunların bazılarının ranitidin ve famotidin'le oluştuğu da gösterilmiştir. Bu hematolojik etkilerden sorumlu mekanizmalar miyeloid ve eritroid prekürsör hücrelerin doza bağımlı inhibisyonu, süpresör T-lenfositlerin üretimlerinin azalması ve diğer hematotoksik ilaçların metabolizmalarının azalmasıdır<sup>32</sup>.

Simetidin ve ranitidin kalpte H<sub>2</sub>-reseptörleri üzerindeki etkileriyle bradikardiye neden olabilirler<sup>33</sup>. Oral olarak günde dört kez olmak üzere 300 mg simetidin ve günde iki kez 150 mg ranitidin verilen 15 kişinin 5'inde kalp atış hızı ve kan basıncında bir azalma meydana geldiği gösterilmiştir<sup>33</sup>. Nizatidin'in ise hemodinamik etkileri ile ilgili elde çok az bilgi bulunmaktadır<sup>7</sup>. Bradikardi ve hipotansiyon genelde bu ilaçların hızlı intravenöz infüzyonu sonucu görülmektedir. Bu nedenle intravenöz olarak en az 15-30 dakikalık bir periyod içerisinde verilmelidirler.

### İlaç Etkileşimleri

H<sub>2</sub>-blokörler içerisinde en yaygın simetidin'le diğer ilaçlar arasında ilaç etkileşimleri kaydedilmiştir. Önemli ilaç etkileşimleri **Tablo VI**'da verilmiştir<sup>4,15</sup>. Simetidin ile meydana gelen başlıca ilaç etkileşim tipi, diğer ilaçların karaciğer metabolizmasını bozmasıdır. Bu da simetidin'in karma fonksiyonlu oksidaz sitokrom P-450 sisteminin hem kısmına bağlanmasından ileri gelmektedir<sup>4,15</sup>. Simetidin yaklaşık 41 ilaçla bu şekilde etkileşir; ancak özellikle **Tablo VI**'da verilen ilaçlarla simetidin'in etkileşmesi sonucu klinik yan etkiler oluşmaktadır. Toksik reaksiyonlar özellikle varfarin, teofilin ve fenitoin alan hastalarda gözlenmektedir.

Ranitidin, simetidin'den H<sub>2</sub>-reseptör blokajı bakımından 4-10 kez daha güçlü olduğu halde, sitokrom P-450 sistemine 5-10 kat daha az bağlanır. Eşit güçteki dozlarda, ranitidin diğer ilaçların oksidatif metabolizmasını inhibe etmede simetidin'den daha az etkilidir<sup>6,7,34</sup>. Famotidin<sup>6</sup> ve nizatidin<sup>7</sup> önemli ölçüde sitokrom P-450 sistemine bağlanmadığından, diğer ilaçların metabolizmasının inhibe edilmesinde çok az etkilidirler.

H<sub>2</sub>-blokörler renal tübüler sekresyon için katyonik bileşiklerle yarışmaya (kompetisyona) girerler<sup>35</sup>. Simetidin ve ranitidin'in tübüler sekresyon için yarışmaya girmesinden dolayı, serum kreatin düzeyleri, kreatin klerensindeki hafif bir azalma ile, ortalama %15 artar<sup>15</sup>. Aynı şekilde, bu ilaçlar prokainamid, N-asetil-prokainamid ve teofilin'in tübüler sekresyonunu bozar<sup>15</sup>. Böbreklerde, prokainamid ve N-asetil-prokainamid'in klerensinin simetidin<sup>15</sup> ile sırasıyla %44 ve %24 ve ranitidin<sup>36</sup> ile %18 ve %10 azaldığı gösterilmiştir.

H<sub>2</sub>-blokörler mide pH'sını artırarak bazı ilaçların absorpsiyonunu etkilerler. Simetidin'in mide alkol dehidrojenazı inhibe ederek, etanol'ün mideden absorpsiyonunu artırdığı da bildirilmektedir<sup>37</sup>.

H<sub>2</sub>-blokörlerin neden olduğu ilaç etkileşimlerinden başka, birçok ilaç da H<sub>2</sub>-blokörlerinin

Tablo VI. H<sub>2</sub>-blokörü simetidin'le etkileşen önemli ilaçlar

İlaç	H <sub>2</sub> -blokörün Etkisi		Mekanizma
	İlacın serum konsantrasyonu	İlacın klerensi (azalma %)	
Ketokonazol	Azalma	Değişmez	Disolüsyonun yavaşlaması, mide pH'sının artmasına bağlı absorpsiyonda azalma
Warfarin*	Artış	23-36	R-izomerin absorpsiyonunun azalması
Teofilin	Artış	12-34	Demetilasyonun azalması
Kafein	Artış	31-42	Demetilasyonun azalması
Fenitoin*	Artış	12-24	Hidroksilasyonun azalması
Karbamezapin	Artış	10-20	Epoksidasyon ve otointoksikasyonun azalması
Propranolol	Artış	20-27	Hidroksilasyonun azalması
Nifendipin	Artış	38	Şüpheli
Lidokain	Artış	14-30	N-dealkilasyonun azalması
Kinidin	Artış	25-37	3-hidroksilasyonun azalması
İmipramin	Artış	40	N-demetilasyonun azalması
Desipramin	Artış	36	Hızlı metabolize edicilerde hidroksilasyonun azalması
Triazolam	Artış	27	Hidroksilasyonun azalması
Meperidin	Artış	22	Oksidasyonun azalması
Metronidazol	Artış	29	Hidroksilasyonun azalması
Prokainamid*	Artış	28	Renal tübüler sekresyon için yarışma
Asesainid*	Artış	24	Renal tübüler sekresyon için yarışma

\* Ranitidin ile de az da olsa etkileşir.

durumunu değiştirir. Magnezyum ve alüminyum hidroksid gibi antasidler, simetidin<sup>38</sup>, ranitidin<sup>36</sup> ve famotidin'in<sup>39</sup> biyoyararlanımını %30-40 azaltırlar. Şayet antasid bir ilaç H<sub>2</sub>-blokörle birlikte kullanılacaksa, antasid H<sub>2</sub>-blokörle kullanımdan en az iki saat önce veya iki saat sonra verilmelidir. Fenobarbital ile kullanıldığında simetidin'in karaciğer metabolizmasının %40 artarak, biyoyararlanımının %20 azaldığı bildirilmiştir<sup>31</sup>.

## II. H<sub>2</sub>-BLOKÖRLERİN KLİNİK KULLANIMI

### 1. PEPTİK ÜLSER HASTALIKLARI

#### a. Duodenal Ülser

Tablo I'de belirtilen dozlarda kullanıldıklarında, bu dört H<sub>2</sub>-reseptör blokörü duodenal ülserler üzerinde aynı derecede iyileştirme sağlamaktadırlar. Ayakta tedavi gören hastalarda, H<sub>2</sub>-blokörleri ve plasebo'nun duodenal ve mide ülserlerinin iyileşme

oranlarına etkisi şekil 2'de gösterilmiştir. Bu ilaçlarla tedaviden 2, 4 ve 8 hafta sonra iyileşme oranlarının plasebonunkinden ortalama %51, 78 ve 92 daha yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların %8'inin 8 haftadan sonra ülserleri iyileşmediği halde, muhtemelen bu ülserlerin bazıları da 4-6 haftalık ilave bir tedaviden sonra iyileşebilmektedir. Simetidin ile daha yüksek başlangıç dozlarında daha fazla iyileşme oranı elde edildiğini gösteren çok az bilgi bulunmaktadır. Ranitidin'in ise daha yüksek başlangıç dozlarında, daha yüksek iyileşme oranına ve semptomların daha çabuk giderilmesine yol açtığı bildirilmektedir<sup>40</sup>. Yatmadan önce H<sub>2</sub>-blokörlerin alınması daha uygun olduğu halde, sabah aynı dozda alınması ile benzer iyileşme oranının sağlanabileceği gösterilmiştir<sup>41</sup>.

H<sub>2</sub>-blokörleriyle yapılan tedavinin amacı semptomların giderilmesi ve komplikasyonların önlenmesidir. Bu ilaçlar antasidlerin kullanımını azaltırlar. Ülser semptomlarının giderilmesi ile iyileşme arasında yakın bir korelasyon bulunduğu bildirilmektedir<sup>42</sup>. H<sub>2</sub>-blokörler semptomatik ve

asemptomatik ülserlerin yeniden oluşmasını nleyebildikleri halde<sup>43-45</sup>, son yıllara kadar tedavinin sürdürülmesinin komplikasyonları önleyip önlemediği ile ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. H<sub>2</sub>-blokörlerin kanama, perforasyon veya obstrüksiyon gibi komplikasyonları kesin olarak önlemediği; fakat bu komplikasyonların insidensini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir<sup>46</sup>.

Yatma zamanında H<sub>2</sub>-blokörlerin idame dozları ile tedavinin duodenal ülserli hastalarda semptomatik nüksleri önlemede etkili olduğu halde, uzun süre kullanımlarının ekonomik olmayışı ve bu kullanım şekliyle güvenilirliklerinin kesin olarak belirlenememiş olmasından dolayı tavsiye edilmezler. Etkili dozlarda verildiklerinde, H<sub>2</sub>-blokörlerin, artritli hastalarda non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlarla meydana gelen ve

**b. Mide Ülseri** endoskopi ile belirlenmiş akut duodenal ülserleri önleyebildiği belirtilmektedir<sup>47</sup>.

H<sub>2</sub>-blokörleri Tablo I'de gösterilen dozlarda mide ülserlerinin iyileştirilmesinde etkilidirler<sup>48-50</sup>. Mide ülserlerinin H<sub>2</sub>-blokörleriyle yapılan tedaviden 4, 6 ve 8 hafta sonra, sırasıyla %63, 75 ve 81 oranında iyileştiği; fakat iyileşmenin duodenal ülserlere göre daha yavaş olduğu bildirilmiştir<sup>42</sup>. İlaç uygulamasından 8 hafta sonra ise mide ve duodenal ülserlerdeki iyileşme oranlarının yaklaşık aynı olduğu gösterilmiştir. Mide ülserlerinin de duodenal ülserlerdeki gibi, yatma zamanında H<sub>2</sub>-blokörlerin tek dozu ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmektedir<sup>51</sup>. H<sub>2</sub>-blokörler mide ülserlerinin iyileşmesini hızlandırmada etkili olduğu halde, bunların semptomlarını giderme ve komplikasyonlarını önleme bakımından eldeki mevcut bilgiler daha az inandırıcıdır. Mide ülseri H<sub>2</sub>-blokör uygulamasından 8-12 hafta sonra tekrar görülürse mide kanserinden şüphe etmek gerekir. Duodenal ülser gibi mide ülseri de kronik olan ve tekrar nükseden bir hastalıktır; nüksler H<sub>2</sub>-blokörlerinin idame dozlarının uygulanmasıyla önlenbilir<sup>40</sup>. Duodenal ülserler için belirlenen idame dozları mide ülserlerinde de uygulanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde H<sub>2</sub>-blokörlerin mide ülseri bulunan hastalarda idame dozlarda kullanılmalarına müsaade edilmemektedir. Ancak tam dozlarda non-steroidal antiinflamatuvar ilaç alan hastalardaki endoskopi ile belirlenen mide ülserlerinin idame tedavisinde kullanılmaktadırlar<sup>47</sup>.

## 2. ZOLLİNGER-ELLİSON SENDROMU

1970'li yılların ortalarından önce total gastrektomi Zollinger-Ellison sendromlu hastalarda seçilen tedavi şekliydi; ancak bu yöntem asidin hipersekresyonunu kontrol etmede ve ülser hastalığının tekrar oluşmasını önlemede güvenilir değildir.

H<sub>2</sub>-blokörler ise yüksek dozlarda mide asid hipersekresyonunu güvenli düzeylerde muhafaza edebilir. Zollinger-Ellison sendromlu hastalarda bazal asid hipersekresyonu üzerine simetidin, ranitidin ve famotidin'in etkileri karşılaştırılmıştır<sup>52,53</sup>. İlaçlar, <10 mmol/saat bazal asit düzeyini sürdürecektir yeterli dozlarda 6 saatte bir oral olarak verilmiş ve ranitidin ve famotidin'in, simetidin'den sırasıyla 4 ve 34 kez daha güçlü olduğu görülmüştür.

Famotidin'in, simetidin ve ranitidin'in eşit güçteki dozlarından daha uzun etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı hastalarda simetidin, ranitidin ve famotidin için sırasıyla 13.2 g, 3.6 g, ve 480 mg kadar günlük dozları yeterli bulunmuştur. Bazı hastalarda ise H<sub>2</sub>-blokörlerin iyi absorbe olmadığı, bazılarında da dayanıklılığın pariyetal hücrelere bağlı olduğu ileri sürülmüştür<sup>53</sup>. Günümüzde Zollinger-Ellison sendromlu hastalarda, H<sub>2</sub>-blokörlerin sık aralıklarla yüksek dozlarda verilmeleri, ortak yan etkileri ve ekonomik olmamasından dolayı, omeprazol gibi H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP'az inhibitörü ilaçlar, bu ilaçların yerine kullanılmaktadır.

## 3. GASTROÖZOFAGEAL REFLUKS HASTALIĞI

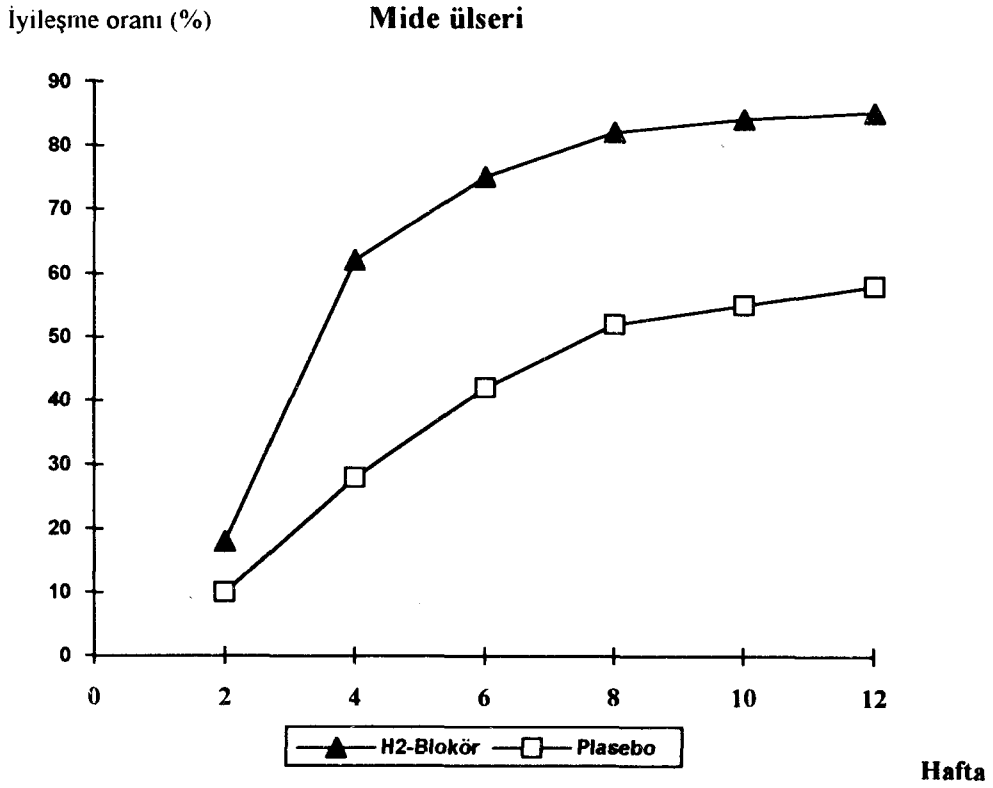
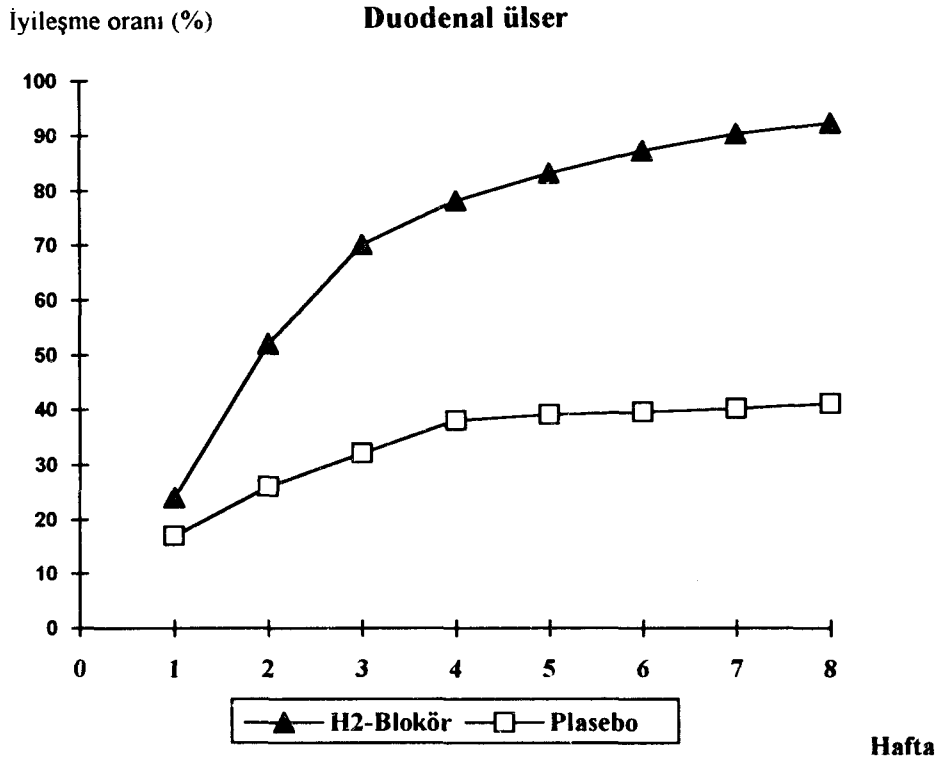
Gastroözofageal reflüks hastalığının klinik spektrumu, özafagus yangı ve hasarının gerçekte olmadığı reflüks semptomları ile şiddetli ülserler ve daralma, kanama, adenokarsinomlu veya adenokarsinomsuz Barrett's metaplazi gibi komplikasyonlarla giden özofajitler arasındadır. 24 saat boyunca özofagusa akan mide asidi ve pepsin miktarı, asid ve pepsinin özofagusta kalış süresi ve bunların temasta bulunduğu özofageal mukozanın gerçek duyarlılığı gibi birçok faktör, gastroözofageal reflüks hastalığının gelişip gelişmeyeceğini tayin eder<sup>54</sup>.

Simetidin'in çeşitli çalışmalarda plasebodan daha çabuk olarak reflüks semptomlarını giderdiği, diğer bazı çalışmalarda ise etkili olmadığı bildirilmektedir. Bu çalışmaların çoğunda endoskopi ve histolojik yöntemlerle yapılan incelemelerde özofajitde gerçek bir düzelme olmadığı belirlenmiştir<sup>54</sup>.

Endoskopi muayenesi ile tespit edilen 20 özofajitli hastada günde iki kez 150 mg ve iki katı dozda ranitidin 8 hafta süreyle verilmiş; iki farklı doz uygulamasında elde edilen iyileşme oranları benzer bulunmuştur<sup>55</sup>.

Özofajit, ranitidin uygulanması ile tedavi edilse bile, idame dozları (yatarken 150 mg) ile hastalığın tekrar oluşmasını önlemek oldukça güçtür. Özofajitli hastalarda plasebo alanlarda %36, idame dozda





Şekil 2. Duodenal ve mide ülserlerinde, H<sub>2</sub>-blokörlerle yapılan tedavi ve plasebo sonrasındaki iyileşme oranları.

ranitidin alanlarda ise %42 oranında hastalık tekrar görülmüştür. Bu nedenle uzun süre tam doz ranitidin uygulanması özofajitin tekrar çıkışını önlemek için gereklidir. Ayrıca, iyileşme ihtimalinin hastalığın süresiyle ilişkili olmadığı, fakat özofajitin şiddetiyle ilgili olabileceği bildirilmiştir<sup>54</sup>.

H<sub>2</sub>-blokörleri ile iyileşme sağlansa ve nüksler önlenirse bile, Barrett's metaplazisi olan gastroözofageal reflüksü hastalarda, bu ilaçların metaplazinin gerilemesini sağladığını gösteren bilgiler bulunmamaktadır<sup>54</sup>. Bu nedenle, özofagusun displazi ve adenokarsinom riski önemini korumaktadır. Omeprazol ile sürdürülen tedavinin de Barrett's metaplazisini geriletmediği ve özofageal adenokarsinom riskini azalttığı şüphelidir.

#### 4. AKUT STRES ÜLSERLERİ VE EROZYONLARI

Önemli fiziksel travmalar (yangı, yanık ve önemli cerrahi müdahaleler), şiddetli sepsis veya diğer ciddi hastalıklardan sonra gelişen mukozal ülserler ve erozyonlar mide proksimalinde, bazen mide antrumu ve duodenumda görülür. Bu durumdaki hastaların %5-20'sinde bu mukozal lezyonlardan ileri gelen kanamaların genelde yara başlangıcından 3-7 gün sonra geliştiği bildirilmektedir<sup>2</sup>.

Genelde yoğun bakım ünitesine alınan bu hastalarda dolaşım yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, koagülopati ve santral sinir sistemi hasarları bulunmaktadır. Mukozal hasar ve gastrointestinal kanamanın patojenezisi komplekstir, fakat santral sinir sistemi hasarı dışında diğerleri genelde mide hipersekresyonu meydana getirmez. Patojenik olabilen faktörlerin mukoza kan akımı ve oksijenasyonun azalmasını, mukus ve bikarbonat sekresyonunun azalmasını içerdiği bildirilmektedir<sup>2</sup>.

Intravenöz H<sub>2</sub>-blokörler (simetidin, ranitidin ve famotidin) yoğun bakım ünitesindeki yüksek riskli hastalarda stres ülserlerin önlenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Henüz ABD' de stres ülserlerinden ileri gelen kanamaları kanamaları önlemek için H<sub>2</sub>-blokörlerin kullanılmasına mücadele edilmemektedir.

Mide pH'sının 4'ün üzerinde tutulmasının stres ülserlerini (peptik aktivite pH 4'ün üzerinde oldukça azalır) önleyebileceği genelde kabul edildiği halde, bu durum tam olarak ispatlanmış değildir. Sonuçta mide pH'sı ile stres ülserlerinin yaygınlığı arasında gerçek bir ilişki kurulamamıştır. Örneğin, intravenöz olarak intermittent simetidin verilen yoğun bakım ünitesindeki 44 hastada yapılan bir çalışmada<sup>56</sup>, antasid uygulananlarla karşılaştırıldığında, mide pH'sı antasid verilerin %35'i ve simetidin verilenlerin ise %79'unda 4'den yüksek bulunmuş; fakat endoskopi ile incelendiğinde erozyonların yaygınlığı

bakımından iki grup arasında önemli bir fark olmadığı görülmüştür.

#### SONUÇLAR

Genel olarak bu dört H<sub>2</sub>-blokör ilaç eşit güçteki dozlarda verildiklerinde etkilerinin eşit olduğu görülür. Metabolizması simetidin'le değişebilen ilaçları almış olan hastalar dışında, simetidin genelde güvenle kullanılabilir. Ranitidin'in diğer ilaçların metabolizmasını inhibe etme oranının simetidin'den oldukça düşük olduğu görülmüştür. Yeni ilaç olmalarından dolayı, famotidin ve nizatidin'in, simetidin ve ranitidin'den farklı yan etkilere sahip olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Fakat bunlar simetidin ve ranitidin'e göre diğer ilaçlarla daha az etkileşmektedirler. Bilindiği gibi ilaçların yan etkilerini değerlendirmede mevcut hastalık hali (özellikle böbrek veya karaciğer bozukluğu), etkileşime neden olan ilaçların alınması ve yaşlılık durumu önemlidir. H<sub>2</sub>-blokör bir ilaçla tedavi düşünüldüğünde ilacın etkileşim gücü, güvenilirliği, etkisi ve fiyatı gözönünde bulundurulmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988; 319: 1705-15.
2. Wilcox CM, Spenny JG. Stress ulcer prophylaxis in medical patients: who, what, and how much? *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1199-211.
3. Chew CS. Cholecystokinin, carbachol, gastrin, histamine and forskolin increase [Ca<sup>++</sup>] in gastric glands. *Am J Physiol* 1986; 250: 814-23.
4. Brogden RN, Hell RC, Speight TM., Avery GS. Cimetidine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease. *Drugs* 1978; 15: 93-131.
5. Grant SM, Langtry HD, Brogden RN. Ranitidine: an review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1989; 37: 308-70.
6. Langtry HD, Grant SM, Goa KL. Famotidine: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1989; 38: 551-90.
7. Price AH, Brogden RN. Nizatidine: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1988; 36: 521-39.
8. Hirschowitz, BI. Pepsinojen. *Postgrad. Med J* 1984; 60: 743-50.

9. Kravitz JJ, Snape WJ, Cohen S. Effect of histamine and histamine antagonists on human lower esophageal sphincter function. *Gastroenterology* 1978; 74: 435-40.
10. Fullarton GM, McLauchlan G, MacDonald A, Crean GP, McColl KE. Rebound nocturnal hypersecretion after four weeks treatment with an H<sub>2</sub>-antagonist therapy. *Gut* 1988;30:449-54.
11. Somogyi A, Gugler R. Clinical pharmacokinetics of cimetidine with observations on the plasma concentration-response curve. *Methods Find. Exp. Clin Pharmacol* 1981; 3: 83-7.
12. Aronoff GR, Bergstrom RF, Bopp RJ, Sloan RS, Callaghan, JT. Nizatidine disposition in subject with normal and impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 688-95.
13. Schentag JJ, Cerra FB, Calleri G, DeGlopper E, Rose JQ, Bernhard H. Pharmacokinetic and clinical studies in patients with cimetidine-associated mental confusion. *Lancet* 1979; 1: 177-81.
14. Ritschel WA. Prediction of cimetidine disposition in the aged. *Methods Find. Exp. Clin Pharmacol* 1983; 56: 255-62.
15. Somogyi A, Gugler R. Drug interactions with cimetidine. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 23-41.
16. Morgan MY, Stambuk D, Cottrell J, Mann, SG. Pharmacokinetics of famotidine in normal subjects and in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 83-96.
17. Okolicsanyi L, Venuti M, Orlando R, Lirussi F, Nassuato G, Benvenuti C. Oral and intravenous pharmacokinetics of cimetidine in liver cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982; 20: 482-7.
18. Okolicsanyi L, Venuti M, Strazzabosco M. Oral and intravenous pharmacokinetics of ranitidine in patients with liver cirrhosis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1984; 22: 329-32.
19. Kraus G, Krishna DR, Chmelarsch D, Schmid M, Klotz U. Famotidine: pharmacokinetics properties and suppression of acid secretion in pediatric patients following cardiac surgery. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 77-81.
20. Somogyi A, Rohner HG, Gugler R. Pharmacokinetics and bioavailability of cimetidine in gastric and duodenal ulcer patients. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 84-94.
21. Gifford RR, Hatfield SM, Schmidtke JR. Cimetidine-induced augmentation of human lymphocyte blastogenesis by mitogen, bacterial antigen, and alloantigen. *Transplantation* 1980; 29: 143-8.
22. Flodgren P, Borgstrom S, Jonsson PE, Lindstrom C, Sjogren HO. Metastatic malignant melanoma: regression induced by combined treatment with interferon [HuIFN-(Le)] and cimetidine. *Int J Cancer* 1983; 32: 657-65.
23. Kurzrock R, Auber M, Maulig GM. Cimetidine therapy of herpes simplex virus infections in immunocompromised patients. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12: 326-31.
24. Freston JW. Safety perspectives on parenteral H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Am J Med* 1987; 83: 58-60.
25. Morton DM. Pharmacology and toxicology of nizatidine. *Scand. J Gastroenterol* 1987; 136: 1-8.
26. Kagevi I., Wahlby L. CSF concentrations of ranitidine. *Lancet* 1985; 1: 164-5.
27. Silverstone PH. Ranitidine and confusion. *Lancet* 1984; 1: 1071.
28. Knigge H, Dejgaard A. The acute and longterm effect of the H<sub>2</sub>-receptor antagonists cimetidine and ranitidine on the pituitary-gonadal axis in men. *Clin Endocrinol* 1983; 18: 307-13.
29. Galbraith RA, Michnovicz JJ. The effects of cimetidine on the oxidative metabolism of estradiol. *N Engl J Med* 1989; 321: 269-74.
30. Lewis JH. Hepatic effects of drugs used in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 987-1003.
31. Somogyi A, Thielscher S, Gugler R. Influence of phenobarbital treatment on cimetidine kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 343-7.
32. Aymard JP, Aymard B, Netter P, Bannwarth B, Trechot P, Streiff F. Haematological adverse effects of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988; 3: 430-48.
33. Hughes DG, Dowling EA, DeMeersman RE. Cardiovascular effects of H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 472-7.
34. Sax MJ. Analysis of possible interactions between cimetidine (and ranitidine) and  $\beta$ -blockers. *Adv Ther* 1988; 5: 210-28.
35. Kosoglou T, Vlases PH. Drug interactions involving renal transport mechanisms: an overview *DICP* 1989; 23: 116-22.
36. Kirch W, Hoensch H, Janisch HD. Interactions and non-interactions with ranitidine. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9: 493-510.
37. Caballeria S, Baraona E, Rodamilans M, Lieber CS. Effects of cimetidine on gastric alcohol dehydrogenase activity and blood ethanol levels. *Gastroenterology* 1989; 96: 388-92.
38. Gugler R, Brand M, Somogyi A. Impaired cimetidine absorption due to antacids and metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 225-28.
39. Kenyon CJ, Fraser R, Birnie GG, Connell JMC, Lever AF. Dose related in vitro effects ranitidine and cimetidine on basal and ACTH-stimulated steroidogenesis. *Gut* 1986; 27: 1143-6.
40. Page MC, Lacey LA, Mills JG, Wood JR. Can higher doses of an H<sub>2</sub>-receptor antagonist accelerate

- ulcer healing ? Aliment Pharmacol Ther 1989; 3: 425-33.
41. Bianchi PG, Parenta F, Sangaletti O. Inhibition of nocturnal acidity is important but not essential for duodenal ulcer healing. Gut 1990; 31: 397-400.
42. Legerton CW. Duodenal and gastric ulcer healing rates: a review. Am J Med 1984; 77: 2-7.
43. Cerulli MA, Cloud ML, Offen WW, Chernish SM, Matusumoto C. Nizatidine as maintenance therapy of duodenal ulcer disease in remission. Scand J Gastroenterol 1987; 136: 79-83.
44. Texter EC, Navab F, Mantell G, Berman R. Maintenance therapy of duodenal ulcer with famotidine: a multicenter United States study. Am J Med 1986; 81: 25-32.
45. Van Deventer GM, Elashoff JD, Reedy TJ. A randomized study of maintenance therapy with ranitidine to prevent the recurrence of duodenal ulcer. N Engl J Med 1989; 320: 1113-9.
46. Cloud ML. Safety of nizatidine in clinical trials conducted in the USA and Eur. Scand. J. Gastroenterol 1987; 136: 29-36.
47. McCarthy DM. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced ulcers: management by traditional therapies. Gastroenterology 1989; 96: 662-74.
48. Brazer SR, Tyor MP, Pancotto FS. Randomized, double-blind comparison of famotidine with ranitidine in treatment of acute, benign gastric ulcer disease. Dig Dis Sci 1989; 45: 1047-52.
49. Graham DY, Akdamar K, Dyck WP. Healing benign gastric ulcer comparison of cimetidine and placebo in the United States. Ann Intern Med 1985; 102: 573-6.
50. Naccaratto R, Cremer M, Dammann HG. Nizatidine versus ranitidine in gastric ulcer disease: a European multicentre trial. Scand J Gastroenterol 1987; 136: 71-8.
51. Frank WO, Young M, Palmer RH. Once daily bedtime dosing regimen of cimetidine in the treatment of gastric ulcer. Clin Ther 1989; 11: 595-603.
52. Compali Richards DM, Clissold SP. Famotidin: Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and a preliminary review of its therapeutic use in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. Drugs 1986; 32: 197-221.
53. McArthur KE, Raufman JP, Seaman JJ. Cimetidine pharmacokinetics in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 1987; 93: 69-76.
54. Hogan WJ, Dodds WJ. Gastroesophageal reflux disease (reflux esophagitis). Sleisenger MH, Fordtran S. ed., Gastrointestinal disease: Physiology, Diagnosis, Management. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1989: 594-619.
55. Schoub N, Meyrick TJ. Investigation of ranitidine 150 mg bd or 300 mg bd in the treatment of reflux disease. Hepato-gastroenterology 1986; 33: 208-13.
56. Bjaeldager PAL, Jensen JB, Nielsen LP, Larsen NE, Hvidberg EF. Pharmacokinetics of cimetidine in patients undergoing hemodialysis. Nephron 1983; 34: 159-63.

Yazışma Adresi: Dr. Ercüment Ölmez  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı  
MALATYA