

## **Midler mot ulcus**

## **Legemiddelgrupper**

- **Antacida**
- **Alginat**
- **Sukralfat**
- **Vismuth**
- **H<sub>2</sub>-receptorantagonister**
  - Cimetidin
  - Raniditin
  - Famotidin
- **Protonpumpehemmere**
  - Omeprazol
  - Lansoprasol

## **Antacida**

- **Kalsiumkarbonat (CaCO<sub>3</sub>)**
- **Natriumhydrogenkarbonat (NaHCO<sub>3</sub>)**
  
- **KOMBINASJONER MED**
- **Aluminiumhydroksid (Al(OH)<sub>3</sub>)**
- **Magnesiumhydroksid (Mg(OH)<sub>2</sub>)**

## **Antacida**

<b>Forbindelse</b>	<b>Nøytr. kapasitet</b>	<b>Bivirkninger</b>
NaHCO <sub>3</sub>	Høy	Alkalose, væskeretensjon
CaCO <sub>3</sub>	Moderat	Hyperkalsemi, nefrolitiasis, melk-alkali-syndr.
Al(OH) <sub>3</sub>	Høy	Obstip., hypofosfatemi, hemming av legem. ab
Mg(OH) <sub>2</sub>	Høy	Diaré, hypermagnesemi (ved nyresvikt)

### ***Antacida: virkningsmekanisme***

- Nøytraliserer saltsyre
- Inaktiverer pepsin
- Al slimhinnebeskyttende
- Mulig stimulering av prostaglandinproduksjonen (Al)

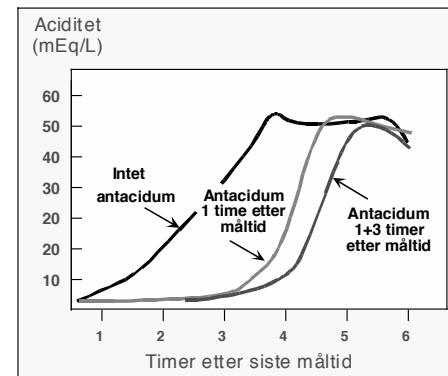
### ***Antacida: interaksjoner***

- Antacida (og i særdeleshet Al) hemmer absorpsjonen av en rekke legemidler:
  - Digoksin
  - Tetrasykliner
  - Jern
  - Flere H2 blokkere
  - Naproxen
  - Propranolol
  - M. fl.

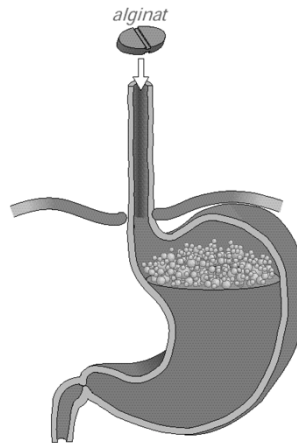
### ***Antacida: effekter og bruk***

- Fremmer tilheling av ulcus duodeni
- Fordeler ved kombinasjonen Al + Mg er protrauert effekt og liten effekt på avføringsfrekvensen
- Al og Mg kan akkumuleres ved nedsatt nyrefunksjon
- CaCO<sub>3</sub> kan gi alkalose og nyrestein
- NaHCO<sub>3</sub> absorberes, og kan gi alkalose

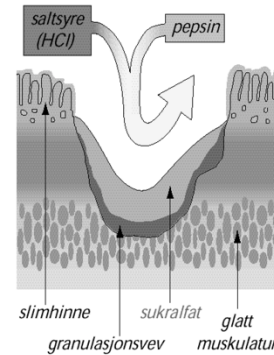
### ***Antacida: doseringsstrategi***



- Høymolekylært kolloid fra alger
- I kombinasjon med  $\text{NaHCO}_3 / \text{Al}(\text{OH})_3$
- Danner en viskøs gel
- Beskytter mot refluks



## Sukralfat

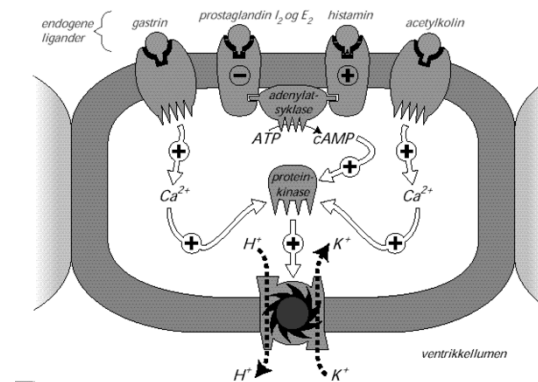


- Basisk aluminiumsalt av oppløselig sakkárosesulfat
- Danner en tyktflytende slimhinnebeskyttende masse, spesielt i sårbunn
- Absorberes lite (<2.5%)
- Stimulerer prostaglandinsyntesen
- Bruk: *ulcus pepticum*
- Bivirkninger: obstipasjon, Al intoks. ved nyresvikt
- Interaksjoner: Hemmer absorpsjon av tetrasykliner og digoksin

## Vismut

- Kompleksbinder vevsproteinene og virker cytoprotektivt
- Ingen syrenøytraliserende effekt, men trolig en antibakteriell effekt på *H. pylori*
- Bruk: Inngår i trippelbehandling
- Bivirkninger: Dyspepsi, kvalme, svartfarging av tunge og avføring. Mulig neurotoksisitet ved langtidsbruk

## Regulering av ventrikkelsekresjon



## H2-Receptorantagonister

**HISTAMINE**

**CIMETIDINE**

**RANITIDINE**

**FAMOTIDINE**

**NIZATIDINE**

## H2-Receptorantagonister

- **Mekanisme: Blokker H2 receptor, og hemmer >90% av ventrikkelsekresjonen**
- **Ranitidin er 10 ganger; famotidin er 30 ganger mer potent enn cimetidin**
- **Farmakokinetikk: Elimineres (T1/2 = 1-2t) hovedsakelig uforandret gjennom urinen**

**CIMETIDINE ELIMINATION CLEARANCE (Cl<sub>E</sub>; ml/min)**

**CREATININE CLEARANCE (Cl<sub>Cr</sub>; ml/min)**

renal clearance

no renal clearance

% OF USUAL DOSE

## H2-Receptorantagonister (forts.)

- **Bivirkninger: Sjeldne.**
  - CNS: svimmelhet, hodepine, tretthet, konfusjon,
  - Lever: lett transaminaseøkning
  - Nyrer: lett kreatininøkning
  - Endokrine: gynekomasti, impotens (C)
- **Interaksjoner**
  - Cimetidin er den klassiske hemmer av cytokrom P450
  - Akkumulasjonsfare for fenytoin, lidokain, teofyllin, warfarin
  - Ranitidin er en svak og famotidin ingen hemmer
- **Bruk**
  - Går over placenta og bør i prinsippet unngås ved graviditet
  - Dosen avpasses (C) etter nyrefunksjon
  - Ca 80 % duodenal- og ventrikkel ulci helbredes etter 4.6 uker

## Protonpumpehemmere

**LANSOPRAZOLE**

**OMEPRAZOLE**

**SULFENAMIDE**

**SULFENIC ACID**

**Enzyme-SH**

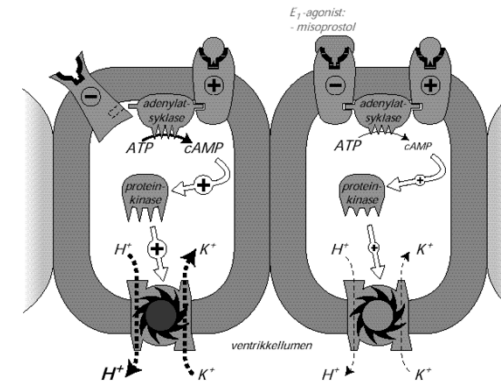
**Enzyme**

**ENZYME-INHIBITOR COMPLEX**

## Protonpumpehemmere

- **Mekanisme:** Nedbrytes ved lav pH til forbindelse som inaktiverer H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasen. Hemmer >90% av ventrikkelsekresjonen
- **Farmakokinetikk:** Absorberes innen 3-6 timer. Metaboliseres. Elimineres (T<sub>1/2</sub> = 1). Virkningen varer lengre (2-5 dager).
- **Bivirkninger:** Hos kun 1 %. Dyspepsi. Tolereres godt ved bruk < 12 uker. Vitamin B12 mangel ved langtidsbruk.
- **Interaksjoner:** Hemmer P450. Forsinket eliminasjon av diazepam, fenytoin, warfarin m. fl.
- **Bruk:** Refluks esofagitt. Ulcus. Z-E syndrom. Bedre effekt enn H<sub>2</sub>-blokkere. Doseres tre ganger i uken.
- **Lanzoprazol vs. omeprazol.** L høyere F (=80-90% vs. 50 %), hurtigere inntredende effekt, og ingen kjent hemming av P450.

## Misoprostol

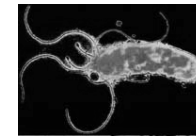


## Misoprostol

- **Mekanisme:** Prostaglandin E<sub>1</sub>-analog. Hemmer ventrikkelsekresjonen og virker slimhinnebeskyttende.
- **Bivirkninger:** Diaré, hodepine. Uteruskontraksjon og abort.
- **Bruk:** Ulcusprofylakse hos NSAIDs brukere

## Helicobacter pylori

- Syre-resistent bakterie i mukuslaget i ventrikkelen
- Produserer (urease) en syrenøytraliserende forbindelse som virker lokalt
- Infeksjonen begrenses til ventrikkelslimhinden og er livsvarig hvis ubehandlet
- Forårsaker 2/3 av ulci ventriculi, men ikke alle med infeksjon utvikler ulcus
- Behandles med antibiotika



### **Historien**

- 1981: Marshall og Warren (Nedlands, Australia) dyrket *pylori* (HP)
- Påvist hos alle av 13 pasienter med ulcus
- Hypotesen at HP forårsaket ulcus møtt med stor skepsis
- Marshall drakk HP kultur for å vise at bakterien forårsaket gastritt hos frisk person
- Infeksjonen påvist hos barn og kronisk infeksjon disponerte for ulcus
- 1984: Marshall utviklet ulcusbehandling basert på antibiotikaterapi og utviklet urease-test som kunne bekrefte HP-hypotesen
- 1985: Placebo-kontrollert double blind studie
- 1994: NIH konsensus konferanse: "first step (in ulcus therapy) is the identification and eradication of *Helicobacter pylori*"
- Allment akseptert at HP infeksjon disponerer for ulcus, gastritt og ventrikkelcancer
- 2005: Marshall fikk Nobelprisen

### **Behandling rettet mot *Helicobacter pylori***

- Prinsipp: Utryddelse av *Helicobacter pylori*
- Regimer
  - PPI, amoksisillin, klaritromycin
  - PPI, metronidazol, amoksisillin eller klaritromycin
  - Tillegg av Vismut ("quadruple therapy")
  - Varighet: 7-14 dager
- Behandlingsresultat
  - 90 % blir kvitt sin infeksjon, noe avhengig av resistens (klaritromycin)