

Kayseri Nüfusunda Duodenum Ülseri Tedavisinde Ranitidin ve Famotidin'in Etkinliğinin Karşılaştırılması

Dr. Mehmet YÜCESOY , Dr. Ömer ÖZBAKIR

Özet: Dünyada bugün peptik ülser tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar H_2 - reseptör blokerlerinin tedavi etkinlikleri konusunda çeşitli sonuçlar bildirilmesi yanısıra değişik ırklarda ilaç etkinliği konusunda genetik farklılıklar olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada Kayseri bölgesindeki duodenum ülserli hastalarda dört hafta süreyle ve oral yolla verilen 2x150 mg Ranitidin, 1x40 mg Famotidin ve 2x20 mg Famotidin ile edilen sonuçların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Üst endoskopisinde aktif duodenum ülseri tesbit edilen toplam 36 hasta ratgele gruplandırılarak bunlardan 12'sine 2x150 mg Ranitidin, 13'üne 1x40 mg Famotidin ve 11'ine 2x20 mg Famotidin kullanmaları tavsiye edilmiştir.

Dört haftalık tedavi sonrasında aynı uzman tarafından üst endoskopi tekrarlanmıştır. 2x150 mg Ranitidin verilen hastaların 6'sında (% 50) ülserin tamamen, 5'inde (% 42) kısmen iyileştiği, 1 hastanın (% 8) tedaviye cevap vermediği tesbiti edilmiştir. 1x40 mg Famotidin verilen hastalardan 4'ünde (% 31) ülserin tamamen, 7'sinde (% 54) kısmen iyileştiği, 2 hastanın ise (% 15) tedaviye cevap vermediği gözlenmiştir. 2x20 mg Famotidin verilen hastalardan ise 2'sinde (% 18) tam, 6'sında (% 55) kısmi iyileşme ve 3'ünde (% 27) cevapsızlık saptanmıştır.

Sonuçlar arasında istatistiksel bir fark bulunmakla beraber 4 haftalık tedavide 2x150 mg Ranitidin'in etkili olduğu izlenimi edinilmiştir.

Summary: A COMPARISON OF RANATIDINE TREATMENTS FOR DUODENAL ULCER IN KAYSERİ POPULATION (Preliminary Report)

H_2 - receptor antagonists are widely used in the current treatment of peptic ulcer disease. There are several reports about the efficacies of these agents providing various results which might originate from the racial differences of drug susceptibility.

This study was designed to compare the efficacies of Ranitidine and two different Famotidine regimens on the ulcer healing in Kayseri population.

36 patients who had endoscopically proven duodenal ulcer were randomly assigned to three study groups. 12 were given Ranitidine 150 mg bid, 11 were given Famotidine 20 mg bid and 13 were given Famotidine 40 mg hs for 4 weeks.

complete and partial ulcer healing rates were 50 % and 42 % for Ranitidine 150 mg bid ; 18 % and 55 % for Famotidine 20 mg bid and 31 % and 54 % for Famotidine 40 mg hs regimens, successively.

Though there were no significant difference among these results, Ranitidine 150 mg bid regimen gave us an impression of being more effective in the 4-week treatment of peptic ulcer disease. The reason of discrepancy between literature and our results should be investigated.

Anahtar Kelimeler : Duodenum Ülseri, Ranitidin, Famotidin kanseri, duodenum ülseri

Key Words : Duodenal Ulcer, Ranitidine, Famotidine

Erciyes Ü. Tıp Fak. İç Hast. Anabilim Dalı

Cilt 3, Sayı 1, 1992

1972 yılında ilk histamin (H₂)-reseptör antagonisti olan Simetidin'in keşfi peptik ülser tedavisinde yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur. Yapısında imidazol halkası içeren Simetidin'i furan halkası içeren Ranitidin ve tiyazol halkası içeren Famotidin ve Nizatidin izlemiştir(1,2). (H₂)-reseptör antagonistleri bugün dünyada peptik ülser tedavisinde en fazla yararlanılan ilaçlar olup; ülkemiz ilaç piyasasında Simetidin, Ranitidin ve Famotidin preparatları mevcuttur.

Famotidin'in mide asit salgını eşdeğer dozlardaki Simetidin'e göre 20-160 ve Ranitidin'e göre 3-20 defa daha güçlü bir şekilde inhibe edebildiği ortaya konmuştur (3). Bu etkinin tek doz Famotidin'le 12 saat, tek doz Ranitidin'le ise 9 saat devam ettiği bildirilmektedir (4). Sitokrom P-450 sistemine giren ilaçlarla etkileşmemesi ve antiandrojenik aktiviteye sahip bulunmaması nedeniyle Famotidin'in güvenilirliği en yüksek (H₂)-reseptör antagonisti olduğu öne sürülmektedir(3). Sayılan tüm bu özellikleriyle Famotidin ideale yakın bir (H₂)-reseptör antagonist görünüme arz etmektedir.

İlaçların insan vücudundaki yazgısının birtakım genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği bilinmektedir(5) Dolayısıyla aynı ilacın değişik toplumlarda farklı etkinliğe sahip olması beklenen bir durumdur. Bu nedenle başlatılan ve ön sonuçları sunulan çalışmamızda Kayseri ve çevresinde yaşayan peptik ülserli hastalarda dört hafta süreli günde 2x20mg Famotidin, 1x40 mg Famotidin ve 2x150 mg Ranitidin tedavilerinin ülser iyileşmesinde etkinliklerinin endoskopik olarak tesbiti ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma endoskopik olarak bir ya da birden fazla duodenum ve pilor kanal ülseri tesbit edilen 36 hastada yapılmıştır.

Çalışmaya alınabilmek için hastaların 18-65 yaşlar arasında bulunması, ülser çapının 0.5-

Tablo I. Hastaların Genel Özellikleri

	Famotidin 2x20 mg	Famotidin 1x40 mg	Ranitidin 2x150 mg
Hasta Sayısı	11	13	12
Ortalama Yaş (yıl)	36.2	41.4	36.9
Erkek (%)	73	77	58
Başlangıçtaki Ülser Alanı (cm ²)	1.32±0.29	1.38±0.45	1.15±0.27
Birden fazla Ülseri Olan Hasta Sayısı	4	5	2

Tablo I. Dört Haftalık Tedavi Sonunda Saptanan İyileşme Oranları

	Famotidin 2x20 mg	Famotidin 1x40 mg	Ranitidin 2x150 mg
1. Tam İyileşme	2 (%18)	4 (%31)	6 (%50)
2. Kısmi İyileşme	6 (%55)	7 (%54)	5 (%42)
3. Toplam İyileşme (1+2)	8 (%73)	11 (%85)	11 (%92)

2.5 cm arasında olması ve hastaların çalışma öncesindeki son haftada herhangi bir (H₂)-reseptör antagonisti, Sukralfat, Koloidal Bizmut Subsitrat veya Omeprazol kullanmalarına dikkat edilmiştir.

Gebe kadınlar, gastrik veya prepilorik ülseri bulunanlar, hiatus hernisi ya da peptik ötefaji olduğu saptananlar, hikayesinde Zollinger-Ellison sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ülser cerrahisi veya komplikasyonu, daha önce uygun dozda (H₂)-reseptör antagonisti kullanmasına rağmen iyileşmeyen peptik ülseri, ağır kalp, böbrek veya karaciğer hastalığı, hematolojik bozukluğu, devamlı olarak steroid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç veya antikolinergik kullanılması gerektiren bir hastalığı bulunanlar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Peptik ülserle uyum hikayesi olan hastalara önden görüşlü fleksibl endoskopi ile üst endoskopi yapılmış, sayılan kriterlere uygun duodenum ve pilor kanal ülseri bulunan hastalarda ülser boyutları, biyopsi forsepsi kullanılarak

ölçülmüş ve daha sonra hastalar randomize olarak 3 gruba ayrılmıştır.

1. gruba 2x20 Famotidin, 2. gruba 1x40 Famotidin ve 3. gruba 2x150 mg Ranitidin kullanılması tavsiye edilmiştir. Üretim farklılıklarını ortadan kaldırmak amacıyla her bir gruba aynı ticari preparatın kullanılması ve hastaların başka ilaç almamaları sağlanmıştır (Kullanılan preparatlar : Famotidin = Pepcidin 20 ve 40 mg, MSD Ranitidin = Ulcuran 150 mg, Abfar).

Dört haftalık tedavi sonunda hastalara yeniden üst endoskopi yapılarak daha önce saptanan ülser veya ülselerinin durumu değerlendirilmiş; ülser alanının tamamen kapanması tam, bu alanın % 50'den fazla küçülmesi kısmi iyileşme olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel yöntem olarak parametrik değerler için (yaş, ülser alanı) iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik olmayan değerler (cinsiyet, ülser sayısı, iyileşme oranları) için iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi ve ki-kare testi uygulanmıştır (6).

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

Ranitidin kullanan grupta birden fazla ülseri bulunan hasta sayısı diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.0017$). Gruplar arasında hasta sayısı, ortalama yaş, cinsiyet ve başlangıçtaki toplam ülser alanı yönünden istatistiksel bir fark gözlenmedi.

4 haftalık tedavi sonunda saptanan iyileşme oranları Tablo II'de görülmektedir.

Gruplar arasında tam, kısmi ve toplam iyileşme oranları bakımından anlamlı bir fark saptanamamıştır.

TARTIŞMA

Peptik ülser oluşumu mide sıvısı içerisindeki Cilt 3, Sayı 1, 1992

peptik aktivite ve asit varlığıyla yakından ilişkilidir. Duodenum ülserli hastaların yaklaşık üçte birinde midede fazla asit salgılandığı tesbit edilmiştir(7). Bu nedenle peptik ülser tedavisinde mide asit salgısının inhibisyonu büyük önem taşımaktadır.

Mide asit salgısını artıran faktörlerden birisi paryetal hücre zarının bazolateral kısmında yerleşmiş histamin (H₂) reseptörlerinin uyarılmasıdır. Söz konusu reseptörlerin inhibisyonu ile asit salgısını önemli ölçüde azaltmak ve ayrıca bu yolla pepsin aktivitesini de sınırlamak mümkündür. (H₂)-reseptör antagonistleri Simetidin, Ranitidin, Famotidin ve Nizatidin bu etkilerinden dolayı bütün dünyada peptik ülser tedavisinin en gözde ilaçları durumundadır(2).

(H₂)-reseptör antagonistleriyle peptik ülser tedavisinde temel amaç; mümkün olan en az yan etkiyle hastanın şikayetlerini ortadan kaldırmak, komplikasyon ve nüksleri önlemek, iyileşmeyi hızlandırmaktır (3,8).

Karşılaştırmalı olarak yapılan yurtdışı çalışmalarda dört haftalık duodenum ülseri tedavisinde Ranitidin'in (2x150 mg veya 1x300 mg) % 76-93, Famotidin'in (2x20 mg, 2x40mg veya 1x40mg) ise % 73-94 oranında tam iyileşme sağladığı bildirilmektedir. Sekiz haftalık tedavide ise bu rakamlar Ranitidin için % 90-96'ya-, Famotidin için % 87-100'e yükselmektedir (3,4,9,10,11). Hemen bütün çalışmalarda değişik dozlarda uygulanan Ranitidin ve Famotidin için verilen oranlar arasında istatistiksel bir fark bulunmamakta ve gerek etki süresinin uzunluğu, gerekse yüksek güvenilirliği nedeniyle peptik ülser tedavisinde 4-8 hafta süreyle gece tek doz 40 mg Famotidin kullanılması tavsiye edilmektedir.

Ülkemizde Ranitidin'le yapılan çeşitli çalışmalarda elde edilen sonuçların da yabancı literatürle uyumlu olduğu görülmektedir (12,13).

Bizim çalışmamızda 2x20mg Famotidin, 1x40 mg Famotidin ve 2x150 mg Ranitidin ile dört

haftalık tedavide elde edilen tam iyileşme oranları (sırasıyla % 18, % 31 ve % 50) sözedilen bu sonuçlara göre oldukça düşük kalmaktadır. ancak toplam iyileşme oranlarımız (2x20 mg Famotidin için % 73; 1x40 mg Famotidin için % 85; 2x150 mg Ranitidin için % 92) gözönüne alındığı takdirde literatürdeki sonuçlara ulaşmak mümkün olmaktadır.

Sonuçlarımızın Literatürle kıyaslandığında böylesine düşük olması ilaç etkinliğini azaltan birtakım genetik ve çevresel faktörler yanında, kullanılan preparatlardaki aktif madde yetersizliğini akla getirmektedir. Bu konunun

aydınlatılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bulunan değerler arasında belirgin fark olmasına karşın bu farkın istatistiksel bir anlam taşımaması muhtemelen hasta sayımızın henüz yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamız tamamlandığında bu konuda daha kesin konuşmak mümkün olacaktır. Bununla birlikte, dört haftalık duodenum ülseri tedavisinde 2x150 mg Ranitidin'in 2x20 mg Famotidin'e göre daha etkili olduğu izlenimi edinilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Gitlin N. , Mc Culough A. J. , Smith J. L. , et al : A Multicenter Double Blind, Dandomized, Placebo-Controlled Comparison of Nocturnal and Twice a-day Famotidine in the Treatment of Active Duodenal Ulcer Disease. *Gastroenterology* 1987; 92 : 48-53.
2. Feldman M. , Burton M. E : Drug Therapy : Histamine2-Receptor Antagonists Standard Therapy for Acid-Peptic Diseases (First of Two Parts). *N Eng J Med* 1990 ; 323 : 1672-1680.
3. Mc Culough A. J : A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing Famotidine with Ranitidine in the Treatment of Active Duodenal Ulcer Disease. *Am J Med* 1986 ; 81 (4B) : 17-24.
4. Langtry D.H., Grant S. M. , Foa K. L: Famotidine : An Updated Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Peptic Ulcer Disease and Other Allied Diseases *Drugs* 1989 ; 38 : 551-590.
5. Kayaalp S. O. : Rasyonel Tedavi Yönerinden Tıbbi Farmakoloji (ikinci Baskı). Ankara, 1981 : 316-326.
6. Sumbuloğlu K. O Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Matış Yayınları, Ankara, 1978 : 118-187.
7. Soll A.H. : Duodenal Ulcer nad Drug Therapy. In : Sleisenger M.H?, Fordtran J.S. (eds). *Gastrointestinal Disease : Pathophysiology, Diagnosis nad Management* (4th ed?). WB Saunders. Philadelphia, 1989 : 814-879.
8. Feldman M. , Burton M. E : Drug Therapy : Histamine2-Receptor Antagonists-Standard Therapy for Acid-Peptic Diseases (Second of Two Parts). *N Eng J Med* 1990; 323 : 1749-1755.
9. Rohner H.G. , Gugler R. : Treatment of Active Duodenal Ulcers with Famotidine : A Double-Blind Comparison with Ranitidine. *Am J Med* 1986; 81 (4B) 13-16.
10. Grank S.M., Langtry H.D., Brogden R.n. : Ranitidine : An Updated Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties nad Therapeutic Use in Peptic Ulcer Disease and Other Allied Diseases. *Drugs* 1989; 370 801-870.
11. Simon B., Dammann H.G., Jakob G. , et al 0 Famotidine versus Danitidine for the Short-Term Treatment of Duodenal Ulcer. *Digestion* 1985; 32 (Suppl. 1): 32-37.
12. Gonen Ö., Yücesoy M. O Duodenal Ülserli Hastaların Tedavisinde Tripotasyum Disitrat, Bizmutat, Sukralfat, Ranitidin ve Plasebo'nun Karşılaştırılması. *Erciyes Tıp Dergisi* 1988; 10 : 63-69.
13. Unul S., Çolakoglu S., Ergün Y. ve ark. : Duodenal Ülserde Kısa Süreli (4 Hafta) Ranitidine Tedavisi ile Endoskopik Ülser İyileşmesi. VI. Türk Gastroenteroloji Kongresi Bildiri Özetleri. İzmir, 1985:208.