

Omeprazolun Peptik Ülser Tedavisinde Etkinliği ve Famotidin İle Karşılaştırılması

Dr. Serap ARSLAN, Dr. Tankut KÖSEOĞLU, Dr. Ergun KARAAĞAOĞLU,
Dr. Yusuf BAYRAKTAR, Dr. Burhan KAYHAN, Dr. Hasan TELATAR

Özet: Bu çalışma, peptik ülser tedavisinde etkinliği kanıtlanmış H-2 reseptör antagonistlerinden Famotidin(FMD) ile proton pompası inhibitörü Omeprazol'un (OMP) ülser iyileşmesine olan etkisini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır. Endoskopik olarak aktif ülseri kanıtlanmış 50 olgu (11 gastrik ülser, 39 duodenal ülser) çalışmaya alınmıştır. 35 olguya 20mg/gün (sabah tek doz) OMP, 15 olguya 40 mg/gün (gece tek doz) FMD verilmiştir. Tedavi öncesi (TÖ) ve tedavi sonrası (TS) intragastrik asidite (PH) ve serum gastrin düzeyleri ölçülmüştür. Ülserin iyileşmesi klinik ve endoskopik izlemele tespit edilmiş; iyileşme süresinin OMP grubunda daha kısa olduğu görülmüştür ($P<0.05$). Her iki grupta da pH ve serum gastrin düzeyleri TS artmıştır. OMP grubunda bu artış daha önemli görülmektedir.

Summary: EFFECT OF OMEPRAZOLE IN THE TREATMENT OF PEPTIC ULCER AND COMPARISON WITH FAMOTIDINE

The purpose of the present study was to compare the ulcer healing effects of the proton pump inhibitor omeprazole and a well-known potent H-2 receptor antagonist famotidine. A total of 50 patients with endoscopically proven acute peptic ulcer disease (11 gastric ulcer, 39 duodenal ulcer) were enrolled. 35 were randomized to receive omeprazole 20 mg. once daily in the morning and 15 were randomized to receive famotidine 40 mg. once daily at night. Intra-gastric acidity and serum gastrin levels were measured before and after therapy. Ulcer healing was determined by sequential endoscopies and clinical evaluation. Sooner ulcer healing was seen in omeprazole receiving group ($P<0.05$). After treatment serum gastrin levels and intragastric acidity were increased in both of the groups, but more significantly in omeprazole receiving group.

Anahtar Kelimeler: Peptik ülser, Omeprazol, Famotidin, Gastrin.

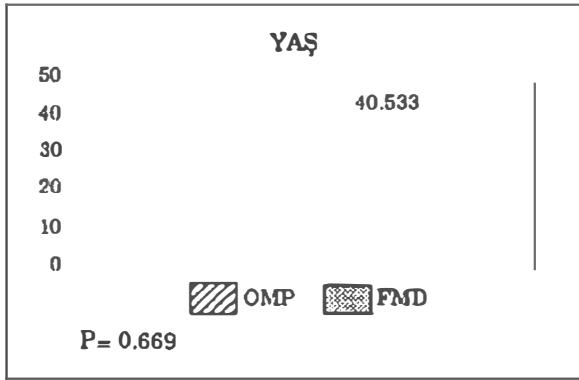
Key Word: Peptic ulcer, Omeprazole, Famotidine, Gastrin.

Asite bağlı hastalıkların, dolayısı ile peptik ülserin tedavisinde kullanılabilecek çok sayıda ilaç vardır. Günümüzde H reseptör antagonistleri peptik ülser tedavisinde temel ilaç, ilk tercih görünümündedir (1). Bu grub ilaçlardan Famotidin (FMD) tek dozda kullanılabilirliği, potent bir asit inhibitörü olması, idame doz uygulamasında olumlu sonuçlar alınmış olması ile diğer H-2 reseptör antagonistlerine üstünlük göstermektedir.

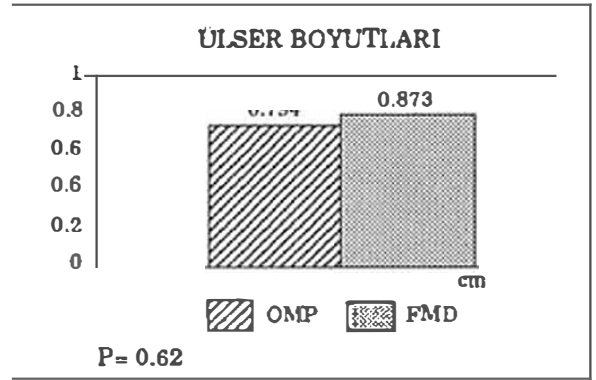
Omeprazol (OMP) ise bir benzimidazol ürünüdür (Şekil 1). Kolinerjik ve H-2 reseptörler üzerine bir etkisi yoktur. H+/K+ ATP ase proton pompası üzerindeki etkisi ile parietal hücrelerden H+ sekresyonunu direkt olarak (Şekil 2) inhibe etmektedir (2-7). Gastrik asit sekresyonunun inhibisyonunda simetidinden 2-10 kat daha etkili olduğu, yapılan hayvan deneylerinde gösterilmiştir (5). OMP, asit inhibisyonundaki bu özellikleri ile asite bağlı hastalıkların tedavisinde bir alternatif teşkil etmektedir (8,9).

Hacettepe Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji bilim dalı ve Bioistatistik bölümü.

Cilt 3, Sayı 2, 1992



Şekil 3: OMP ve FMD Gruplarına ait hastaların yaş itibarıyla istatistiki analizde farkları önemsizdir.



Şekil 4: OMP ve FMD Hasta grupları, ülser boyutu itibarıyla istatistiki analizde anlamlı fark taşımamaktadırlar.

arası fark için T testi, pH ve gastrin değerlerinin TÖ ve TS farkı için Wilcoxon testleri kullanıldı.

SONUÇLAR

Her iki grubun karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. FMD ve OMD grupları arası yaş (Şekil 3), ülserlerin boyutları (Şekil 4), cinsiyet, sigara içme (%), özellikleri karşılaştırılmış, istatistiki olarak gruplar arasındaki fark önemsiz bulunmuştur.

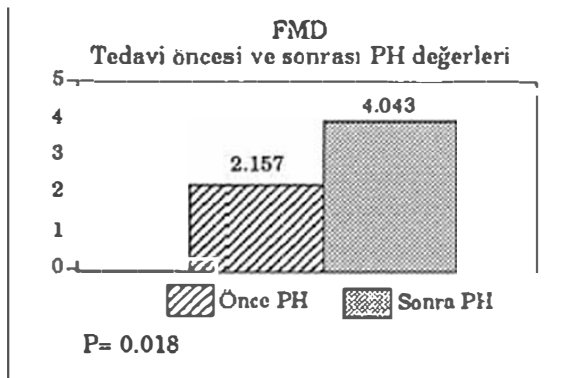
TÖ ve TS pH ve gastrin düzeyleri her iki grupta, grubun içinde ve gruplar arası karşılaştırılmıştır.

Her iki grupta TÖ ve TS mide sıvısının pH değerleri istatistiksel olarak önemlidir (Şekil 5 ve 6). İntragastik pH değeri TS artmıştır.

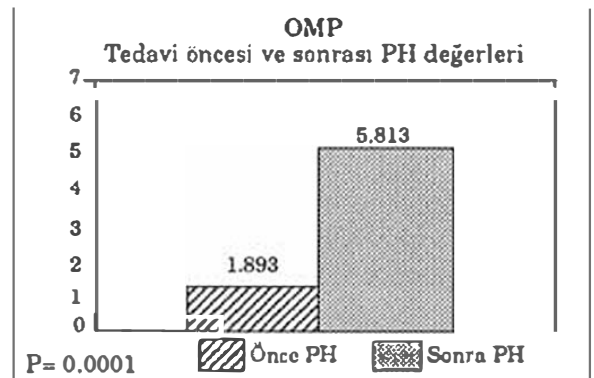
OMP ve FMD gruplarında TS pH değerindeki artma, OMP grubunda belirgin olarak daha fazladır (Şekil 7).

Mide suyunda serbest asit değerleri TS azalmış, OMP grubunda olguların %80'inde (28 olgu) serbest asit "sıfır" bulunmuştur. FMD grubunda ise bu oran %33.3'dür (5 olgu).

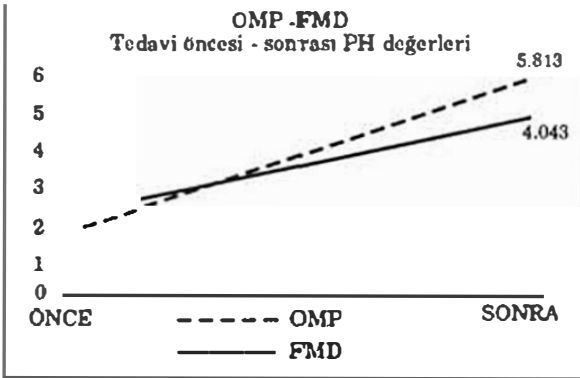
Serum gastrin düzeyleri her iki grupta da TS artmıştır. FMD grubunda bu fark önemli ($p=0.075$) sayılabilir (Şekil 8). OMP grubunda da TÖ ve TS gastrin düzeyi farkı önemli ($p=$



Şekil 5: FMD ile Tedavi edilen hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası mide suyu pH değişikliği istatistiksel olarak anlamlı taşımaktadır ($p=0.018$)



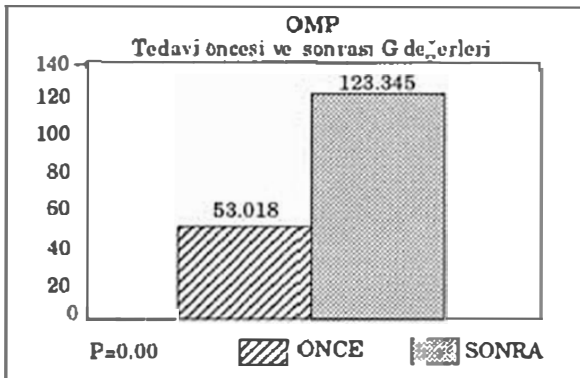
Şekil 6: OMP ile Tedavi edilen hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası mide suyu pH değişikliği, FMD alan gruba oranla istatistiki açıdan daha anlamlıdır



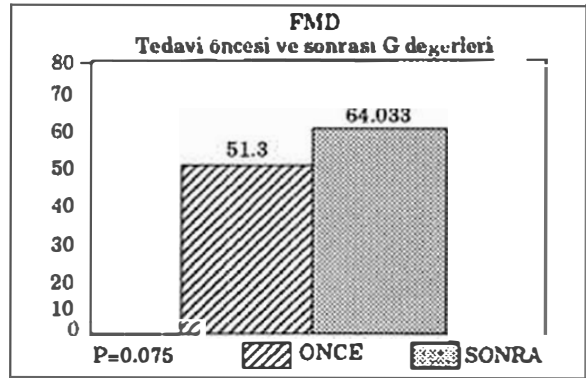
Şekil 7: OMP ve FMD Hasta gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası mide suyu pH değerleri.

0.001) bulunmuştur (Şekil 9). İki grubu arası TS gastrin düzeyi farkı OMP grubunda çok daha önemli görülmektedir (Şekil 10).

Ülser iyileşmesinin değerlendirilmesinde endoskopik verilere göre sonuçlar Tablo II'de görülmektedir. Peptik ülserde OMP grubunda 3. haftada %85.7, FMD grubunda %60 iyileşme saptanmıştır. Ülserlerin lokalizasyonu itibarıyla bakıldığında GÜ %75 (6 olgu), DÜ %96 (24 olgu) OMP ile 3. haftada iyileşmiştir. FMD ile 3. haftada iyileşen GÜ %66.6 (2 olgu), DÜ %60 (9 olgu) dur. İki grubu arası iyileşme süresi karşılaştırıldığında fark önemlidir ($p < 0.05$). OMP grubunda iyileşme süresinin daha kısa olduğu sonucuna varılmıştır.



Şekil 9: OMP ile tedavi edilen hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum gastrin düzeylerindeki artış oranı, FMD alan gruba göre istatistikî açıdan daha anlamlıdır ($p = 0.001$).

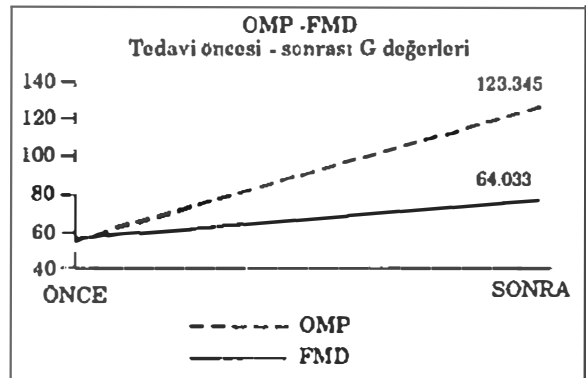


Şekil 8: FMD ile tedavi edilen hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum gastrin düzeyleri arasındaki fark, istatistikî açıdan anlamlı sayılabılır.

Klinik iyileşme de bu sonuca uygundur. Her iki grupta da tedaviyi kesmeyi gerektiren yan etki görülmemiştir. (FMD grubunda bir cilt döküntüsü, OMP grubunda kısa süreli diare ve baş ağrısı gözlenmiştir).

TARTIŞMA

Bu çalışma, omeprazolün aktif peptik ülser tedavisindeki etkisini famotidin ile karşılaştırmak amacı ile yapılmıştır. H-2 reseptör antagonistlerinden simetidin ve ranitidin ile omeprazol etkilerini karşılaştıran çok sayıda klinik çalışma vardır (10-16). Famotidin, bu grubu ilaçlardan en potent olanıdır ve simetidine göre 20 kat etkilidir (1,17,18). Omeprazol



Şekil 10: OMP ve FMD ile tedavi edilen hasta gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum gastrin düzeyleri.

Tablo II: Peptik ülserin OMP ve FMD tedavisinde iyileşme süresi

	OMEPRAZOL (N= 35)		FAMOTIDIN(N= 15)	
	Cum. %	No.	Cum.%	No.
2. HAFTA	37.1	13	13.3	2
3. HAFTA	85.7	30	60	9
4. HAFTA	97	34	93.3	14

Tablo III: Omeprazol'un Peptik Ülser Hastalığında Sağladığı İyileşme Hızları.

LİTERATÜR	OLGU SAYISI	İYİLEŞME		% 4 HAFTA
		2 HAFTA	4 HAFTA	
YAZAR	NO.			
Hüttemann W. ve ark. (20mg/gün) 1986	(26)	115	79	96.5
Bruijine J.W. ve ark. (20mg/gün) 1989	(3)	45	45	80
Graham D.Y. ve ark. (20mg/gün) 1990	(25)	102	41	75
Naesdal J. ve ark. (20 mg/gün) 1985	(24)	44		93
Simon B. ve ark. (20mg/gün) 1984	(23)	27		96
Mc. Farland ve ark. (20mg/gün) 1990	(13)	248	77	91

ve güçlü bir asit inhibitörüdür. Her iki ilacın amacı aynı fakat etki mekanizmaları farklıdır (8,9,19,20,21). Bu farkın etkinliğe yansımaları nasıldır?

Çalışmamızda omeprazolü 20 mg/gün (sabah) dozunda kullandık. Yapılan klinik çalışmalarda peptik ülser tedavisinde bu doz yeterli görülmüştür (5,29,23). Olgularımızda omeprazol kullananlarda 3. haftada %85.7, 4. haftada %97 iyileşme saptanmıştır. Bu sonuç, literatürde omeprazol ile sağlanan iyileşme süresine uygundur (Tablo III). Omeprazol, diğer H-2 reseptör antagonistleri (simetidin, ranitidin) ile karşılaştırılmasında olduğu gibi (10-16) famotidin ile tedavi görenlere göre de daha hızlı bir iyileşme sağlamıştır. Endoskopik düzelmenin yanı sıra klinik düzelme, 24 saat içinde ağ-

rının kaybolması çarpıcı bir bulgudur (22,24,25,26). 4 haftadan sonra omeprazol ve H-2 reseptör antagonistleri ile tedavi arasında önemli bir fark yoktur (13,23,24).

Çalışma, tüm peptik ülserli olguları kapsayacak şekilde değerlendirilmiştir. 11 gastrik ülserli olgunun 8'i omeprazol, 3'ü famotidin tedavisi almıştır. Bu grubu sayıca az olduğu için ayrıca istatistiksel değerlendirme yapılmamıştır. Ancak omeprazol grubu içinde duodenal ülser iyileşme hızının gastrik ülserden daha kısa olduğu dikkati çekmiş olup bu sonuç da literatürle uyumludur (5,7,12). Gastrik ülser tedavisinde önerilen tedavi süresi 8 haftadır.

Omeprazol ile rekurrens duodenal ülser iyileşme hızı ilk tanı alan duodenal ülser iyileşme hızı ile aynı kalmıştır. Ancak H-2 reseptör antagonistlerine refrakter ülserlerde omeprazol ile alınan sonuçlar daha yüz güldürücüdür (25). Burada omeprazolün, asit inhibisyonunda daha potent olması rol oynamaktadır.

Serum gastrin düzeyi bizim olgularımızda tedavi sonrası artış göstermektedir. Bu artış, omeprazol grubunda anlamlı düzeyde daha fazladır (Şekil 10). Omeprazolün serum gastrin düzeylerine etkisini inceleyen çok sayıda çalışma vardır (20,21,25). Serum gastrin düzeyi çalışmamıza uygun artış gösterenlerin yamırsa değişmediğini ileri sürenler de vardır (27). Serum gastrin düzeylerindeki artış reversibl olup ilacın kesilmesinden sonra maksimum 2. haftada normale dönmektedir (20).

Hayvan deneylerinde 2 yıl süreyle yüksek doz omeprazol kullanılmasının enterokromaffin hücrelerinde hiperplazi ve karsinoid tümöre sebep olduğu gösterilmiştir (4,5,6). Ancak Zollinger-Ellison sendromunda olduğu gibi yüksek doz kullanımda dahi bu tablo gösterilememiştir. Peptik ülser tedavisinde önerilen doz ve sürede bu etki söz konusu değildir (5,25).

Tedavi sonrası tüm olgularda intragastrik asi-

dite değışikliğı saptanmış, pH değeri artmıştır. Omeprazol grubunda bu artış, şekil 7'de görüldüğü gibi belirgin düzeyde farklıdır. Bu sonuç literatürle uyumludur (29,30,31,32). Bizim olgularımızda tedavi sonrası omeprazol grubunda %80(28 olgu) serbest asit "sıfır" olarak ölçülmüştür.

Omeprazol tedavisi esnasında bulantı, başağrısı, diare, ağız kuruluğı, uyuklama, görme bozukluğı, geçici ALT yüksekliğı gibi istenmeyen yan etkilere az da olsa rastlanabilmektedir. Bu çalışmada her iki grupta da tedavi kesmeyi gerektiren bir yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; gastrik asitin uzun süreli ve potent inhibitörü olan omeprazol, peptik ülser olgularının klinik ve endoskopik iyileşmesini

hızlandırmaktadır. Bu özelliğı ile famotidinden daha iyi bir ilaç görünümündedir. 20 mg/gün dozunda tedavi süresince (4-8 hafta) ve araştırma süreci içerisinde(4-6 ay) nüks ile karşılaşmamıştır. Gastrik ülserlerde iyileşme süresi daha uzun olmakla beraber, bu süre famotidin grubundan daha kısadır.

Serum gastrin ve intragastrik asidite değışiklikleri ilacın kesilmesi ile reversibl olduğundan rekurrens öyküsü olan olgularda, risk grubunda idame tedavisi düşünülebilir. Her ne kadar uzun süreli kullanımda dahi ciddi yan etkiler gösterilmemiş ise de (13,21,25), bu konu üzerinde daha geniş araştırmalar yapılması gerektiğine inanıyoruz. Kanımızca, idamede famotidin önerilmesi etkin ve emin yol olacaktır(2).

KAYNAKLAR

- Schunack W. The pharmacology of H-2 Receptor Antagonists. The Journal of International Research. 1989; 17(Suppl. 1):9A-16A.
- Hase A., Aoyagi T., Kitajima M., Sakita T. Effect of Famotidine on Preventing Peptic Ulcer. 9. World Congress of Gastroenterology. 1991;57;17.
- Bruijne J.W., Snel P., Lamers C.B.H.W.. Efficacy of the H+/K+ Adenosine Triphosphatase Inhibitor Omeprazole in Peptic ulcer. Digestion. 1989; 44 (Suppl. 1), 25-30.
- Friedman G. Omeprazole. The American Journal of Gastroenterology. 1987;82;3:188-191.
- Clissold S.P., Campoli-Richards D.M. Omeprazole an Updated Review. Drugs. 1986;19:916-922.
- Oosterhinus B., Jonkman J.H.K.. Omeprazole: Pharmacology, Pharmacokinetics and Interactions. Digestion. 1989;44;(Suppl. 1); 9-16.
- Haga K., Asano K., Osuga K., Maruyama Y.. Effect of an H+/K+ ATP ase Inhibitor, Omeprazole, on Gastric Acid Secretion and Gastric or Duodenal Lesion. Comparison With an H-2 Receptor Antagonist, Famotidine. Nippon-Yakurigaku-Zasshi; 1988;92 (1). 39-47.
- Anonymous. Omeprazole. Lancet, 1987;2;1187-1188.
- Worinsky K.G.. Omeprazole (Letter). Lancet; 1987;2;1467.
- Sontag S.J.. The Management of Reflux Esophagitis: Role of Antiacids, and Acid Inhibition. Gastroenterology Clinics of America. 1990; (September);19;3:683-712.
- Delchier J.C., Isal J.P., Eriksson S. and Soulo J.C. Double Blind Multicentre Comparison of Omeprazole 20 mg. Once Daily Versus Ranitidine 150mg. Twice Daily in the Treatment of Cimetidine or Ranitidine Resistant Duodenal Ulcers. Gut. 1989;30;1173-1178.
- Cooperative Study Group. Double Blind Comparative Study of Omeprazole and Ranitidine in Patients with Duodenal or Gastric Ulcer: Multicentre Trial. Gut. 1990;31;653-656.
- Mc. Farland R.J., Bateson M.C., Green J.R.B. Omeprazole Provides Quicker Symptom Relief and Duodenal Ulcer Healing than Ranitidine. Gastroenterology; 1990;98:278-283.
- Chelvam P., Goh K.L., Leong Y.P. et al. Omeprazole Compared to Ranitidine Once Daily in the Treatment of Duodenal Ulcer. Journal of Gastroenterol. Hepatol.. 1989;(Suppl. 2): 53-61.
- Marks I.N., Winter T.A., Lucke W; et al. Omeprazole and Ranitidine in Duodenal Ulcer Healing. South Afr. Med. Journal. 1988; 74(Suppl. 1): 54-56.
- Bardhan K.D., Naesdal J., Porro G.B.. Treatment of Refractory Peptic Ulcer with Omeprazole or Continued H-2 Receptor Antagonists: A Controlled Clinical Trial. Gut. 1991;31: 435-438.

17. Gitlin N., Mc Cullough A.J., Smith J.L. A Multi-centre, Double-Blind Randomised, Placebo Controlled Comparison of Nocturnal and Twice-a-Day Famotidine in the Treatment of Active Duodenal Ulcer Disease. *Gastroenterology*. 1987;92:48-53.
18. De Gara C.J., Burget D.W., Siletti C., Hunt R.H. A Double Blind Randomised Study Comparing Different Dose Regimens of H-2 Antagonists on 24-Hour Gastric Secretion in Normal Subjects and Duodenal Ulcer Patients. *American Journal of Gastroenterology*. 1987;82:36-41.
19. Buhl K., Clearfield H.R. Omeprazole: A New Approach to Gastric Acid Suppression. *American Family Physician*. 1990;41(4), 1225-7.
20. Festen H.P. Effects of Omeprazole on Gastric Secretory Functions. *Digestion*. 1989; Vol: 44(Suppl. 1);18-24.
21. Nelis G.F.. Safety Profile of Omeprazole. Adverse Events With Short Term Treatment. *Digestion*. 1989;44(Suppl. 1) 68-76.
22. Chen S.P., Mai C.R., Ke M.Y.. Omeprazole in Peptic Ulceration: Acid Inhibition and Endoscopic Healing. *Chung. Hua-Nei-Ko Tsa-Chih*. 1989;28(12):720-21.
23. Simon B., Damman H.G., Muller P.. Omeprazole in the Therapy of Acid Induced Diseases. *Gastroenterology*. 1987;25(Suppl. 3):146-51.
24. Naesdal J., Lind T., Bergsaker J. The Rate of Healing of Duodenal Ulcers During Omeprazole Treatment. *Scandinavian J. of Gastroenterology*. 1985. 20:691-695.
25. Graham D.Y., McCullough A., Sklar M.. Omeprazole Versus Placebo in Duodenal Ulcer Healing. *Digestive Diseases and Sciences*. 1990;35(1); 66-72.
26. Hattenmann W., Rohner H.G., Dybosque G. 20 Versus 30 mg. Omeprazole Once Daily, Effect on Healing Rates in 115 Duodenal Ulcer Patients. *Digestion* 1986;33:117-120.
27. Crobach L.F.S.J., Jansen J.B.M.J., Lamers C.B.H.W.. Effect on Intermittent Weekend Therapy with Omeprazole on Basal and Postprandial Serum Gastrin Concentrations in Patients with Duodenal Ulcer. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988; 43: 643-647.
28. Naesdal J., Bankel M., Bodemar G.. The Effect of 20 mg. Omeprazole Daily on Serum Gastrin 24 H. Intra-gastric Acidity and Bile Acid Concentration in Duodenal Ulcer Patients. *Scand. J. of Gastroenterology*. 1987;22:5-12.
29. Sharma B.K., Walt R.P., Pounder R.E.. Optimal Dose of Oral Omeprazole for Maximal 24 Hour Decrease of Intra-gastric Acidity. *Gut*. 1984;25: 957-964.
30. Naesdal J., Bodemar G., Wan A.. Effect of Omeprazole, a Substituted Benzimidazole on 24 H. Intra-gastric Acidity in Patients with Peptic Ulcer Disease. *Scand J. Gastroenterology*. 1984 19: 916-922.
31. Rune S.J. Gastric Acid Secretion and Duodenal Ulcer Healing During Treatment with Omeprazole (Multicentre Study). *Scand. J. Gastroenterology*. 1984;19:882-884.
32. Fiorucci S., Santucci L., Morelli A. Effect of Omeprazole and High Doses of Ranitidine on Gastric Acidity and Gastroesophageal Reflux in Patients with Moderate-Severe Esophagitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 1990;85;11 1458-1462.