

Kretanje bazalne gastrinemije u bolesnika s duodenalnim ulkusom tijekom liječenja omeprazolom i famotidinom

Aleksandar Včev, Ivan Čandrlić,
Branko Dmitrović, Milivoj Rubinić i
Davor Štimac

Izvorni znanstveni rad
UDK 616.342-08
Prispjelo: 18. srpnja 1992.

Klinička bolnica Osijek

Omeprazol (20 mg ujutro) je uspoređen s famotidinom (40 mg navečer) u liječenju duodenalnog ulkusa u jednostrukoslijepom randomiziranom komparativnom istraživanju, uz praćenje kretanja koncentracija bazalnog gastrina u serumu tijekom liječenja i tjedan dana poslije zalječenja ulkusa. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine od po 40 bolesnika. Nisu postojale značajne razlike u osnovnim osobinama obje skupine (dob, spol, omjer muškaraca prema ženama, pušenju cigareta, trošenju alkoholnih pića i promjeru ulkusnih niša). Brzina zacjeljenja ulkusa praćena je endoskopski. Poslije dva tjedna u 85% bolesnika liječenih omeprazolom i 60% liječenih famotidinom došlo je do zacjeljenja ulkusa, a poslije 28 dana u 97,5% liječenih omeprazolom i u 82,5% liječenih famotidinom.

U obje vremenske točke postojala je statistički značajna razlika ($p < 0,01$) u korist omeprazola. Omeprazol je bio superiorniji u liječenju prvog napadaja bolesti i u dvije ili više ulkusnih niša. Pri terapiji omeprazolom dolazi do statistički značajnog porasta 14. dana ($p < 0,05$) i 28. dana ($p < 0,01$), dok je statistički značajan ($p < 0,05$) i porast bazalnog gastrina u serumu bolesnika liječenih famotidiom vidljiv 28. dana, u odnosu na koncentraciju nultog dana. U obje skupine bolesnika tjedan dana poslije zalječenja (bez omeprazola ili famotidina) dolazi do sniženja koncentracije bazalnog gastrina na vrijednosti slične onima nultog dana.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju superiornost omeprazola nad famotidinom u liječenju akutnog napadaja dvanaesničnog vrijeda.

Ključne riječi: gastrin, dvanaesnični vrijed, omeprazol, famotidin

UVOD

U dvostruko slijepim probama omeprazol je pokazao prednost u odnosu na brzinu zacjeljenja duodenalnog ulkusa nad antagonistima H_2 receptora: cimetidinom (1,7,15,19), ranitidinom (2,5,12) i famotidinom (26). Prednost omeprazola nad antagonistima H_2 receptora i drugim antiulkusnim lijekovima vjerojatno proizlazi iz mehanizma i intenziteta djelovanja na želučanu sekreciju kiseline. Parijetalne želučane stanice luče kiselinu djelovanjem tri različita podražaja: kolinergičkog (vagusnog), histaminergičkog i gastrinergičkog na njihove specifične receptore. Aktiviranjem receptora i posljedice metaboličke promjene u stanici aktiviraju protonske pumpe (H^+ , K^+ , ATP-aze) u apikalnoj membrani stanice (kanalići i tubulovezikule) čije je djelovanje završni stadij u lučenju klorovodične kiseline (42). Prema tome će pojedinačni antagonisti bilo kojega

od tri (ili više) tipa receptora parijetalne stanice samo djelomično blokirati lučenje HCl, dok inhibicija omeprazolom želučane protonske pumpe završnog stadija lučenja HCl iz parijetalne stanice omogućuje na najefikasniji način inhibiranje lučenja HCl, jer je nezavisan od tipa stimulusa. Omeprazol se obično primjenjuje peroralno, a budući da je osjetljiv na kiseli pH, acidorezistentne granule koje sadrže lijek daju se u želatinoznim kapsulama. Želatinozne kapsule se otapaju u želucu, a granule otpuštaju omeprazol u alkalnoj sredini tankog crijeva u kojoj se zbiva apsorpcija. Omeprazol je slaba baza pa se intenzivno nakuplja u kiselom prostoru kanalića i tubulovezikula parijetalnih stanica, gdje se pretvara u aktivni metabolit sulfenamid koji se vezuje za H^+ , K^+ , ATP-azu i inaktivira je (20,39). Stupanj inhibicije lučenja želučane kiseline ne zavisi od koncentracije omeprazola u krvi u određenom vremenu, nego od površine pod krivuljom koncentracije lijeka u vreme-

nu (22). Ovo je posljedica dugog djelovanja omeprazola (24 sata) koji suzbija lučenje kiseline iz parijetalne stanice dugo po iščezavanju iz plazme. Standardna doza omeprazola od 20 mg/dan izabrana je na osnovi njezina djelovanja na lučenje želučane kiseline (21), 24-satnog intragastričnog aciditeta (32) i sposobnosti da inducira zacjeljenje ulkusa (2,8,11,16,28, 38). Pri ponovljenim dozama omeprazola (20 mg/dan) smanjuje se intragastrični 24-satni aciditet za 80%, dok se isti pri primjeni cimetidina (4 x 200 mg/dan), ranitidina (2 x 150 mg/dan) ili famotidina (40 mg navečer) smanjuje za 55%, 69%, odnosno 70% (25,27,40). Brzina zacjeljenja duodenalnog ulkusa bolje korelira sa stupnjem supresije 24-satnog intragastričnog aciditeta nego sa supresijom samo noćnog aciditeta (43). Ove razlike u djelovanju omeprazola na 24-satni intragastrični aciditet očito su i uzrok prednosti omeprazola u odnosu na brzinu zacjeljenja duodenalnog ulkusa.

Cilj našeg istraživanja bilo je utvrđivanje terapijske djelotvornosti omeprazola u odnosu na famotidin u bolesnika s dvanaesničnim vrijedom, uz praćenje kretanja koncentracija bazalnog gastrina u serumu tijekom liječenja i tjedan dana poslije zalječenja ulkusa.

BOLESNICI I METODE

Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 80 bolesnika u dobi od 20-56 godina, u kojih je endoskopski pronađen duodenalni ulkus.

U istraživanje nisu bili uključeni bolesnici s težim kardiovaskularnim, respiratornim, renalnim ili hepatičkim bolestima, bolesnici koji su u prethodnom tjednu uzimali antiulkusna sredstva (osim antacida), bolesnici sa stenozom pilorusa ili bulbusa, bolesnici koji su primorani tijekom liječenja uzimati steroidne ili nesteroidne antireumatike ili neke druge lijekove, te žene u trudnoći i laktaciji.

Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine od po 40 bolesnika. Prva je skupina uzimala famotidin (Ulfamid, Krka) 40 mg uvečer, a druga skupina omeprazol (Uitop, Krka) 20 mg ujutro. Bolesnici su u obje skupine uzimali i antacid (Gastal, Pliva) 3 – 4 tablete ili vrećice na dan. Bolesnici su bili na kućnom liječenju i znali su koje lijekove uzimaju. Obje se skupine bolesnika nisu bitnije razlikovale u odnosu na dob, spol, trošenje alkoholnih pića i pušenje cigareta, kao ni u promjeru ulkusnih niša. Predviđeno vrijeme liječenja bolesnika je 14, odnosno 28 dana, ako ulkus do 14. dana ne zacijeli. Istraživanje je prekidano poslije 28 dana liječenja nezavisno od toga je li ulkus do tada bio saniran ili nije.

Ezofagogastroduodenoskopija je rađena u svih bolesnika prije početka ispitivanja, poslije 14 i, ako do tada ulkus nije zacijelio, poslije 28 dana.

U istim vremenskim razdobljima (0., 14. i 28. dana) određivala se i vrijednost bazalnog gastrina u serumu.

Osim toga bazalne vrijednosti gastrina određene su i tjedan dana nakon zacjeljenja ulkusa, a bolesnici su u tom razdoblju uzimali samo antacid. Poslije toga bolesnici su bili na terapiji održavanja famotidinom.

Vrijednosti gastrina u serumu određivale su se metodom radioimunoeseja (RIA). Upotrebljavan je komercijalni »Gastrin radioimmunoassay kit« (GASK-PR) tvrtke CEA SOTIN-CIS, osjetljivosti 10 mU/L.

REZULTATI

Ispitivanjem je obuhvaćeno 80 bolesnika s duodenalnim ulkusom koji su bili podijeljeni u dvije skupine po 40 bolesnika. Prva skupina bolesnika liječena je omeprazolom 20 mg ujutro, a druga famotidinom 40 mg uvečer. Osobine obje skupine bolesnika prikazane su u tablici 1. Iz tablice je vidljivo da nije bilo značajnijih razlika s obzirom na dob, omjer muškaraca prema ženama, trošenje alkoholnih pića, pušenje cigareta. Prosječan broj dana s bolima značajno je manji u bolesnika liječenih omeprazolom (2 sana) u odnosu na bolesnike liječene famotidinom (6 dana).

TABLICA 1.
Osobine skupina bolesnika s duodenalnim ulkusom liječenih famotidinom i omeprazolom
TABLE 1.
Characteristics of patients with duodenal ulcer treated with famotidine and omeprazole

	Famotidin	Omeprazol
broj bolesnika	40	40
omjer M:Ž	25:15	24:16
srednja životna dob	39,5	37,4
prvi napadaj bolesti	10 (25%)	12 (30%)
pušenje cigareta		
– ne puši	15 (37,5%)	12 (30%)
– do 15 cigareta/dan	5 (12,5%)	5 (12,5%)
– više od 15 cigareta/dan	20 (50%)	23 (57,5%)
konzumiranje alkoholnih pića		
– ne pije	25 (62,5%)	24 (60%)
– pije povremeno	12 (30%)	12 (30%)
– pije stalno	3 (7,5%)	4 (10%)
promjer ulkusne niše		
– do 10 mm	30 (75%)	28 (70%)
– više od 10 mm	10 (25%)	12 (30%)

Brzinu zacjeljenja duodenalnog ulkusa u obje skupine prikazuje tablica 2. Iz tablice je vidljivo da je broj zacijeljenih ulkusa poslije 14 dana i ukupno poslije 28 dana značajno veći pri uzimanju omeprazola u odnosu na famotidin ($p < 0,01$). Treba istaknuti da u jednog bolesnika liječenog omeprazolom i u sedam liječenih

famotidinom poslije 28 dana nije došlo do zacjeljenja ulkusne niše, a svi su imali promjer ulkusne niše veći od 10 mm.

TABLICA 2.

Brzina zacjeljenja duodenalnog ulkusa pri liječenju famotidinom (40 mg) i omeprazolom (20 mg)

TABLE 2.

Speed of healing of duodenal ulcer after treatment with famotidine (40 mg) and omeprazole (20 mg)

Lijek	Broj bolesnika	Broj bolesnika sa zacijeljenim ulkusom	
		Poslije 14 dana	Poslije 28 dana
famotidin	40	24 (60%)	33 (82,5%)
omeprazol	40	34 (85%)	39 (97,5%)

Tijekom liječenja omeprazolom i famotidinom došlo je do blagih i prolaznih nuspojava koje nisu zahtijevale prekid terapije.

U tablici 3. prikazani su rezultati zacjeljenja duodenalnog ulkusa u osoba u kojih su nađene dvije ili više ulkusnih niša. Vidljiv je bolji uspjeh liječenja omeprazolom, ali razlike nisu statistički značajne.

Tablica 3.

Broj bolesnika s dva ili više duodenalnih ulkusa sa zacijeljenim ulkusom pri liječenju famotidinom ili omeprazolom

Table 3.

The number of patients with two or more duodenal ulcers healed after treatment with famotidine and omeprazole

Lijek	Broj bolesnika	Broj bolesnika sa zacijeljenim ulkusom	
		Poslije 14 dana	Poslije 28 dana
famotidin	10	6 (60%)	8 (80,5%)
omeprazol	12	10 (83,3%)	12 (100%)

Omeprazol se pokazao superiorniji i u liječenju prvog napadaja bolesti. U svih 12 bolesnika liječenih omeprazolom ulkus je zacijelio za dva tjedna, a u 6 od 10 bolesnika liječenih famotidinom.

Koncentracije bazalnog gastrina u serumu u obje skupine tijekom liječenja i tjedan dana poslije zalječenja prikazuje tablica 4. Koncentracije bazalnog gastrina u serumu nultog dana, tj. prije provođenja terapije u obje skupine nisu se statistički značajno razlikovale. Prilikom terapije omeprazolom dolazi do statistički značajnog porasta ($p < 0,05$) 14. i 28. ($p < 0,01$) dana, dok je statistički značajan porast ($p < 0,05$) bazalnog gastrina u bolesnika liječenih famotidinom vidljiv 28. dana. U obje skupine bolesnika tjedan dana nakon prestanka uzimanja famotidina, odnosno omeprazola (uzimali su samo antacid) dolazi do smanjenja koncentracija bazalnog gastrina. Te vrijednosti nisu bile statistički značajno više u odnosu na vrijednosti nultog dana. Pušenje cigareta i trošenje alkoholnih pića nije značajnije utje-

calo na uspjeh terapije omeprazolom u odnosu na famotidin.

TABLICA 4.

Koncentracije bazalnog gastrina u serumu (mU/L) kod obje skupine bolesnika tijekom liječenja i tjedan dana poslije zalječenja duodenalnog ulkusa

TABLE 4.

The level of basal gastrin in serum (mU/L) in both groups of patients during treatment and one week after the healing of duodenal ulcer

	Koncentracija bazalnog gastrina u serumu (mU/L) bolesnika liječenih famotidinom	Koncentracija bazalnog gastrina u serumu (mU/L) bolesnika liječenih omeprazolom
0. dan	49,6	47,3
14. dan	59,9	81,5
28. dan	79,5	101,9
tjedan dana nakon izlječenja (bez lijeka)	54,1	56,8

RASPRAVA

U dvostruko slijepim istraživanjima omeprazol je pokazao prednost u brzini zacjeljenja duodenalnog ulkusa u odnosu na antagonist H₂ receptora: cimetidin (1,7,15,19), ranitidin (2,5,12) i famotidin (26). Rezultati postignuti u našem istraživanju potvrđuju superiornost omeprazola u liječenju duodenalnog ulkusa. 85% bolesnika liječenih omeprazolom poslije 14 dana nije više imalo ulkus, a 97,5% ga nije imalo poslije 28 dana. Poslije 14 dana u 60% bolesnika i poslije 28 dana u 82,5% bolesnika liječenih famotidinom dolazi do zalječenja duodenalnog ulkusa. Zacjeljenje duodenalnog ulkusa nakon 14 dana uzimanja omeprazola u značajno je većem postotku u našem istraživanju u odnosu na istraživanje Popovića i sur. (26), kao i zacjeljenje pri terapiji famotidinom. Poslije 28 dana postotak zalječenja omeprazolom i famotidinom u našem istraživanju i istraživanju Popovića i sur. (26) nije se značajnije razlikovao.

Pušenje cigareta i trošenje alkoholnih pića nije značajno utjecalo na prednost omeprazola nad famotidinom u odnosu na brzinu zacjeljenja ulkusa. Ti se rezultati slažu s rezultatima ispitivanja omeprazola u odnosu na cimetidin, odnosno ranitidin (1,2,5,19). U istraživanju Popovića i sur. (26) prednost omeprazola nad famotidinom u bolesnika koji su pušili više od 10 cigareta na dan nije bila statistički značajna. Umjereno trošenje alkoholnih pića u naših bolesnika nije umanjivalo prednost omeprazola nad famotidinom u zacjeljenju duodenalnog ulkusa. To se slaže s rezultatima u literaturi (1,2,5,19,26). Sonneberg i suradnici opisuju da povremeni unos manjih količina alkoholnih pića

može čak potencirati zacjeljenje ulkusa (34). Apstinencija od pušenja ili bar smanjenje pušenja na 10 cigareta dnevno (najviše jedna cigareta na 90 minuta), kao preduvjet uspješnog zalječenja ulkusa čini se važnija je u bolesnika s ventrikularnim ulkusom, nego u bolesnika s duodenalnim ulkusom.

Omeprazol se pokazao djelotvornijim u liječenju prvog napadaja bolesti. U svih 12 bolesnika koji su uzimali omeprazol ulkus je zacijelio za dva tjedna, a u svega 6 do 10 bolesnika liječenih famotidinom. Ako se zna da brzina recidiva duodenalnog ulkusa po zacjeljenju omeprazolom nije veća, a možda je i manja (19,28), no pri liječenju antagonistima H₂ receptora, liječenje već prvog napadaja bolesti omeprazolom moglo bi maksimalno skratiti vrijeme liječenja u tih bolesnika, bez negativnog utjecaja na prirodni tijek bolesti.

Povlačenje glavnog simptoma, boli, bilo bi značajno brže pri terapiji omeprazolom u odnosu na famotidin. Brže i potpunije povlačenje boli opisano je i pri terapiji omeprazolom (20-60 mg) u odnosu na cimetidin ili ranitidin (2,16,38).

Izostanak sistemskih neželjenih djelovanja mogao se i očekivati kada je u pitanju omeprazol, jer je ovaj lijek biološki neaktivan pri fiziološkom pH 7,4, a djeluje samo na protonsku pumpu (pH 1).

Ponavljana primjena omeprazola povećava koncentraciju gastrina u serumu što je, kao i u slučaju primjene antagonista H₂ receptora, rezultat supresije lučenja kiseline, a svojim stupnjem održava intenzitet te supresije. Treba istaknuti da je porast gastrinemije veći pri primjeni omeprazola nego famotidina. U literaturi je opisana normalizacija koncentracija bazalnog gastrina već trećeg dana nakon prestanka uzimanja omeprazola, uz normalizaciju lučenja kiseline (9,36). Naši rezultati dobiveni tjedan dana nakon prestanka uzimanja omeprazola i famotidina slažu se s prethodno navedenima.

Histološko ispitivanje želučane sluznice u bolesnika s duodenalnim ulkusom ili Zollinger-Ellisonovim sindromom, liječenih omeprazolom od dvije do pet godina, nije pokazalo hiperplaziju enterochromaffin-like (ECL) stanica (ili druge promjene želučane sluznice) (14), koja je primijećena u štakora pri primjeni omeprazola tijekom dvije godine (praktički cijeli život), a u manjeg broja štakora primijećen je i neinvazivni karcinoidni tumor (4).

Karcinoidi su u ljudi rijetki (0,3% tumora želuca), relativno benigni i sporog rasta (10). Javljuju se u svezi s hipergastrinemijom (kao i eksperimentalno inducirani karcinoidi štakora) i u neantralnemu atrofičnom gastritisu sa ili bez perniciozne anemije (3,13,41) i Zollinger-Ellisonovim sindromom (33). Antrektomija može uzrokovati nestanak karcinoida želuca što potvrđuje vezu karcinoida želuca i hipergastrinemije (29). Iako se reaktivnost ECL-stanica mora imati u vidu pri primjeni omeprazola, pojava karcinoida želuca po svoj prilici nije realna prijetnja.

U odnosu na terapiju održavanja poslije zalječenja akutnog napadaja bolesti mislimo da prednost treba dati blokatorima H₂ receptora.

Na kraju možemo reći da je naše istraživanje potvrdilo superiornost omeprazola nad famotidinom u liječenju duodenalnog ulkusa. Omeprazol se također koristi s uspjehom i za druge bolesti u kojima želučana kiselina ima patogenetsku ulogu: želučani vried (6,30,37), ulcerozno-erozivni ezofagitis (17,31,35) i Zollinger-Ellisonov sindrom (18,23,24).

U svezi s našim iskustvima smatramo da je omeprazol pravi lijek za akutnu fazu bolesti, a famotidin za prevenciju recidiva duodenalnog ulkusa, tj. u terapiji održavanja.

LITERATURA

1. Bader JP. Etude de l'effect de l'oméprazole sur la cicatrisation des ulcères duodénaux: comparaison la cimétidine. *Gastroenterol Clin Biol* 1986; 10:191A.
2. Bardhan KD, Bianchi Porro G, Bose K, et al. A comparison of two different doses of omeprazole versus ranitidine in treatment of duodenal ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:408-13.
3. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology* 1985; 88:638-48.
4. Carlsson E, Larsson H, Mattson H, Ryberg B, Sundell G. Pharmacology and toxicology of omeprazole - with special reference to the effects on the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 (suppl 118): 31-8.
5. Classen M, Dammann HG, Domschke W, et al. Kurzzeit-Therapie des Ulcus duodeni mit Omeprazol und Ranitidin. Ergebnisse einer deutschen Multizenterstudie. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110:210-15.
6. Classen M, dammann HG, Domschke W, et al. Abheilungstraten nach Omeprazol - und Ranitidin-Behandlung des Ulcus ventriculi. *Dtsch Med Wochenschr* 1985; 110:626-33.
7. Dahlgren S, Hradsky M, Norryd C, et al. The effect of omeprazole and cimetidine on ulcer healing in treatment of duodenal ulcer patients. A Swedish multicenter study. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (suppl): 44S (Abstract 165).
8. Dive C, Fiasse R, Tome S, et al. Rate of duodenal ulcer healing during treatment with omeprazole. A double-blind comparison of a daily dose of 30 mg versus 60 mg. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21 (suppl 118): 175-6.
9. Festen HPM, Thijs JC, Lamers CBHW, et al. Effect of oral omeprazole on serum gastrin and serum pepsinogen I levels. *Gastroenterology* 1984; 87:1030-4.
10. Goodwin JD II. Carcinoid tumors. An analysis of 2,837 cases. *Cancer* 1975; 36:560-9.
11. Gustavsson S, Adami HO, Lööf L, Nyberg A, Nyrén O. Rapid healing of duodenal ulcer with omeprazole: double-blind dosecomparative trial. *Lancet* 1983; 2:124-5.
12. Hallberg D, Backman L, Helström M, et al. The effect of omeprazole and ranitidine on ulcer healing in treatment of duodenal ulcer patients. A Swedish multicenter study. *Dig Dis Sci* 1986; 31 (suppl): 208S (Abstract 1110).
13. Harvey RF, Bradshaw MJ, Davidson CM, Wilkinson SP. Multifocal gastric carcinoid tumors, achlorhydria, and hypergastrinemia. *Lancet* 1985; 1:951-4.

14. Helander HF. Oxyntic mucosa histology in omeprazole-treated patients suffering from duodenal ulcer or Zollinger-Ellison syndrome. *Digestion* 1986; 35 (suppl 1): 123-9.
15. Hetzel MJ, Korman MG, Hansky J, et al. A double bling multi-centre comparison of omeprazole and cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. *Aust NZ J Med* 1986; 16 (suppl 3): 595 (Abstract).
16. Hüttemann W, Rohner HG, DuBosque G, et al. 20 versus 30 mg omeprazole once daily: effect on healing rates in 115 duodenal ulcer patients. *Digestion* 1986; 33:117-20.
17. Klinkenberg-Knol EC, Jansen JMBJ, Festen HPM, Meuwissen SGM, Lamers CBHW. Double-blind multicentre comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Lancet* 1987; 1:349-51.
18. Lamers CBHW, Jansen JBMJ. Inhibition of gastric acid secretion in Zollinger-Ellison syndrome by omeprazole, a potent and long-acting antisecretory drug. *Gut* 1982; 23: A907 (Abstract F28).
19. Lauritsen K, Rune SJ, Bytzer P, et al. Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer. A double-blind comparative study. *N Engl J Med* 1985; 312:958-61.
20. Lindberg P, Nordberg P, Alminger T, Brändström A, Wallmark B. The mechanism of action of the gastric acid secretion inhibitor omeprazole. *J Med Chem* 1986; 29:1327-9.
21. Lind T, Axelson M, Olbe L. Relationship between gastric acid secretion and plasma gastric concentration during omeprazole treatment. *Gut* 1986; 27: A1255 (Abstract T24).
22. Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L. Effect of omeprazole – a gastric proton pump inhibitor – on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut* 1983; 24:270-6.
23. Lloyd-Davies KA, Rutgersson K, Sölvell L. Omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome: four-year international study. *Gastroenterology* 1986; 90:1523 (Abstract).
24. Maton P, McArthur K, Wank S, et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome (ZES). *Gastroenterology* 1986; 90:1537 (Abstract).
25. Müller P, Simon B, Dammann HG, Feurler G, Lichtwald K, Schmidt-Gayke H. Effect of single daily doses of H₂-blockers on acid secretion in man. *Schweiz Med Wochenschr* 1984; 114:667-71.
26. Popović O, Džambas D, Tasić T, i sur. Omeprazol (20 mg ujutro) prema famotidinu (40 mg uveče) u lečenju duodenalnog ulkusa. Multicentarska dvostruko-slepa randomizovana proba. *Gastroenterohepatol. Arh.* 1990; 9 (No 1): 26-34.
27. Pounder RE, Milton-Thompson GJ, Williams JG, Misiewicz JJ. 24-hour control of intragastric acidity by cimetidine in duodenal ulcer patients. *Lancet* 1985; ii:1069-72.
28. Pritchard PJ, Rubinstein D, Jones DB, et al. Double blind comparative study of omeprazole 10 mg and 30 mg daily for healing duodenal ulcers. *Br Med J* 1985; 290:601-3.
29. Richards AT, Hinder RA, Harrison AC. Gastric carcinoid tumors associated with hypergastrinemia and pernicious anemia-regression of tumors by antrectomy. A case report. *S Afr Med J* 1987; 72:51-3.
30. Saggiaro A, de Masi E, Curzio M, et al. Gastric ulcer healing and relife of symptoms during treatment with omeprazole 20 mg once daily, or ranitidine 150 mg twice daily for 4-8 weeks – a double-bling multicentre study. *Gut* 1987; 28: A 1341 (Abstract).
31. Sandmark S, Carsson R, Fausa O, Lundell L. Omeprazole or ranitidine in the treatment of reflux esophagitis. Results of a double-blind, randomized Scandinavian multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23:625-32.
32. Sharma BK, Walt RP, Pounder RE, Gomes MdeFA, Wood EC, Logan LH. Optimal dose of oral omeprazole for maximal 24 hour decrease of intragastric acidity. *Gut* 1984; 25:957-64.
33. Solcia E, Capella C, Buffa R, Frigerio B, Fiocca R. Pathology of the Zollinger-Ellison syndrome. *Progr Surg Pathol* 1980; 1:119-33.
34. Sonneberg A, Muller-Lissner SA, Vodel E, et al. Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. *Gastroenterology* 1981; 81:1061-3.
35. Vantrappen G, Coenegrachts JL, Rutgeerts L, Schurmans P. Omeprazole (40 mg) is superior to ranitidine in the short term treatment of ulcerative reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1987; 92:1681 (Abstract).
36. Von Müller P, Seitz HK, Simon B, Dammann HG. Sauresekretion- sverhalten und Plasmaspiegel unter einer mehrtägigen Omeprazole- gabe. *Arzneimittelforsch* 1983; 33:1685-6.
37. Walan A, Bader JP, Classen M, Lamers C, Piper D, Rutgersson K. Omeprazole and ranitidine in the treatment of benign gastric ulcer – an international multicenter study. *Gut* 1987; 28: A1340 (Abstract).
38. Walan A, Bergsaker-Adpöy J, Farup P, et al. Four week study of the rate of duodenal ulcer healing with omeprazole *Gut* 1983; 24: A972 (Abstract T20).
39. Wallmark B, Carlsson E, Larsson H, Brändstöm A, Lindberg P. New inhibitors of gastric acid secretion: properties and design of H⁺, K⁺ – ATPase blockers. In Lambert RW, ed. *Third SCI-RSC Dederal Chemistry Symposium*. London: Whitstable Litho, 1986; 293- 311.
40. Walt RP, Male PJ, Rawlings J, Hunt RH, Milton-Thompson GJ, Misiewicz JJ. Comparison of the effects of ranitidine, cimetidine and placebo on the 24 hour intragastric acidity and nocturnal acid secretion in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1981; 22:49-54.
41. Wilander E, Nordgren H, Öberg K. Nonantral gastric carcinoid tumors associated with hypergastrinemia. *Acta Med Scand* 1986; 219:393-7.
42. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *New Engl J Med* 1988; 319:1707-15.
43. Yones DB, Howden CV, Burget DW, Kerr GD, Hunt RH. Acid suppression in duodenal ulcer: a meta-analysis to define optimal dosing with antisecretory drugs. *Gut* 1987; 28:1120-7.

Abstract

THE CHANGES OF BASAL BLOOD GASTRIN LEVEL IN PATIENTS WITH DUODENAL ULCER DURING TREATMENT WITH FAMOTIDINE AND OMEPRAZOLE

**Aleksandar Včev, Ivan Čandrlić,
Branko Dmitrović, Milivoj Rubinić and
Davor Štimac**

Clinical Hospital Osijek

Omeprazole (20 mg o.m.) was compared to famotidine (40 mg h.s.) in treatment of duodenal ulcer in a single-blind randomized comparative trial along with concentrations of basal gastrin in serum during treatment and one week after ulcer healing. Patients were divided into two groups (each 40 patients). There were no significant differences between the groups in baseline characteristics (including age, sex, male-female ratio, smoking, alcohol consumption and ulcer size). Rapidity of ulcer healing was documented by endoscopy. Duodenal ulcer healed up after two weeks in 85% of patients treated with omeprazole and in 60% treated with famotidine, and after 28 days in 97,5% of patients treated with omeprazole and in 82,5% treated with famotidine.

There were statistically significant differences ($p < 0,01$) between the healing rates at each time point in favour of omeprazole. Omeprazole was superior in acute treatment of illness and in treatment two or more ulcers. With omeprazole statistically significant rise was 14. ($p < 0,05$) and 28. ($p < 0,01$) day, while statistically significant ($p < 0,05$) rise of basal gastrin in serum of patients treated with famotidine was 28. day compared with concentrations at 0. day. In both groups of patients one week after ulcer healing (without omeprazole or famotidine) concentration of basal gastrin falls on levels from 0. day. The results of this trial demonstrate that omeprazole is superior to famotidine in treatment of acute fit of duodenal ulcer.

Key words: gastrin, duodenal ulcer, famotidine, omeprazole

Received: 18th July, 1992