



Famotidin (à 20 mg navečer) u usporedbi s ranitidinom (à 150 mg navečer) u prevenciji recidiva dvanaesničnog vrijeda

**Aleksandar Včev, Ivan Čandrlić,
Dubravko Božić, Miroslav Volarić,
Dubravko Paulini, Nikola Mićunović,
Branimir Zelenka, Darko Horvat,
Dubravka Tarle, Ivica Čandrlić ml.,
Boris Pospihalj i Andrijana Vegar**

Izvorni znanstveni rad
U D K 616.342-002.44-085
Prispjelo: 3. siječnja 1991.

Klinika za unutrašnje bolesti Opće bolnice Osijek

Famotidin u dozi od 20 mg navečer uspoređivan je s ranitidinom u dozi od 150 mg navečer u prevenciji recidiva duodenalnog ulkusa u tijeku 6 mjeseci. Ispitivanjem je obuhvaćen 71 bolesnik. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina od 40 bolesnika poslije zalječenja akutnog napada bolesti liječena je ranitidinom u dozi 150 mg navečer, a druga skupina od 31 bolesnika famotidinom od 20 mg navečer. Bolesnici iz obje skupine uz ove su lijekove uzimali i antacid. Nakon tri mjeseca u prvoj skupini zabilježen je jedan recidiv a u drugoj skupini nije bilo recidiva.

U prvoj skupini poslije šest mjeseci bila su tri recidiva, a u drugoj bila su dva recidiva dvanaesničnog vrijeda. Dva od tri bolesnika u prvoj skupini i oba bolesnika u drugoj skupini s recidivom dvanaesničnog vrijeda bili su pušači. Statistički značajnih odstupanja u CKS, koncentraciji ureje, kreatinina i transaminaza u krvi poslije 3 i 6 mjeseci nije bilo ni u jednoj skupini bolesnika. Nisu zabilježene ni značajne popratne pojave pri uzimanju oba lijeka.

Ključne riječi: dvanaesnični vrijed, famotidin, ranitidin

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije oko 10% stanovništva ima duodenalni ulkus, tj. svaki peti muškarac i svaka deseta žena, tako da ova bolest prestaje biti samo medicinski problem. Vrlo je teško izračunati koliko društvo gubi zbog toga što su ljudi zbog boli i teškoća izazvanih vrijedom radno nesposobni, koliko stoje invalidnine i svi troškovi u vezi s bolešću. Treba istaknuti da od duodenalnog ulkusa oboljevaju najčešće u trećem i četvrtom desetljeću, dakle u najproduktivnijoj dobi.

Iako točan uzrok duodenalnog ulkusa nije poznat, jednostavni je koncept da ga držimo posljedicom periodičnog poremećaja ravnoteže između agresivnih i defanzivnih čimbenika u proksimalnom dvanaesniku. U zdravih su osoba ti čimbenici u stanju ravnoteže. U bolesnika s duodenalnim ulkusom tu ravnotežu najčešće remeti porast agresivnih čimbenika ili, rjeđe, smanjenje obrambenih čimbenika (14).

Suvremena terapija ulkusne bolesti zasniva se ponajprije na djelotvornom suzbijanju lučenja solne kiseline. Pravilnim doziranjem antacida i uvođenjem u terapiju antagonista H₂-receptora, te omeprazola, postignut je prestanak boli u gotovo svih bolesnika i gotovo potpuno zacjeljenje vrijeda. Posve je razumljivo da se poslije ostvarenja takvih terapijskih uspjeha probudio interes i za cilj liječenja: prevenciju recidiva vrijeda.

Tijekom 12 mjeseci poslije izlječenja akutne faze ulkusa cimetidinom, ranitidinom ili prostaglandinima recidiv se očituje u 70% bolesnika (1, 12, 15). U istom razdoblju relaps se očituje u 50% prethodno liječenih sukralfatom i u 40% liječenih koloidnim bizmutom (2).

Velika učestalost (5) recidiva nametnula je potrebu da se i nakon zacjeljenja ulkusa pokuša nastaviti sa supresijom lučenja solne kiseline. Prilikom provođenja takve kontinuirane terapije broj se recidiva smanjio dva do tri puta. Posebno je smanjen broj simptomatskih

recidiva, pa je omjer simptomatskih prema asimptomatskim recidivima podjednak, dok je u bolesnika koji uzimaju placebo taj odnos 4:1 u korist simptomatskih recidiva. Međutim, asimptomatski recidivi ulkusa nemaju manje komplikacija od simptomatskih recidiva (6).

Prilog Frestona razjašnjenju i zauzimanju stava u svezi s pojavom recidiva zaslužuje pažnju. On navodi da je već u više od 100 studija razmatrano suzbijanje recidiva duodenalnog ulkusa u svjetskoj literaturi. Tu su analizirani rizični čimbenici ulkusnih recidiva i razne strategije dugotrajnog liječenja s obzirom na ekonomske implikacije. Recidivi ulkusne bolesti tijekom dugotrajnih pokušaja liječenja cimetidinom, ranitidinom i famotidinom posve su komparabilni. Broj recidiva smanjuje se od oko 75% na 25% tijekom godine dana (8).

Cilj je našega istraživanja da ustanovimo pojavu recidiva duodenalnog ulkusa tijekom dugotrajnog liječenja (kroz 6 mjeseci) famotidinom u dozi od 20 mg navečer u usporedbi s ranitidinom od 150 mg navečer, te podnošenje oba lijeka i kretanje CKS, transaminaza, ureje i kreatinina u serumu bolesnika obje skupine.

BOLESNICI I METODE RADA

U ispitivanje je uključen 71 bolesnik, u dobi od 18 do 68 godina, u kojih je endoskopijom utvrđeno zacjeljenje duodenalnog ulkusa poslije terapije blokatorima H₂-receptora u tijeku 4-8 tjedana.

U ispitivanje nisu uključeni: bolesnici s težim respiratornim, kardiovaskularnim, renalnim ili hepatičkim oboljenjima, bolesnici koji su primorani da stalno uzimaju steroidne ili nesteroidne antireumatike, te žene u trudnoći i za vrijeme dojenja.

Prva skupina od 40 bolesnika, poslije zalječenja duodenalnog ulkusa ranitidinom u dozi 300 mg, uzimala je ranitidin u dozi 150 mg navečer kroz 6 mjeseci. Druga skupina od 31 bolesnika, poslije zalječenja duodenalnog ulkusa famotidinom u dozi 40 mg navečer, uzimala je famotidin u dozi 20 mg navečer kroz 6 mjeseci.

Endoskopski pregledi napravljeni su 3 mjeseca i 6 mjeseci poslije zacjeljenja duodenalnog ulkusa. Tom prilikom određena je CKS, transaminaze, ureja i kreatinin u serumu i bilježene eventualne nuspojave.

Bolesnici su liječeni ambulantno i znali su koje lijekove uzimaju. U obje skupine bolesnici su, osim blokatora H₂-receptora, uzimali i antacid (gastal 3 x 1 + 1).

REZULTATI

Ispitivanjem je obuhvaćen 71 bolesnik. Liječeni su ambulantno. Ranitidinom (Peptoran, »Pliva«) u dozi 150 mg navečer liječeno je 40 bolesnika, a 31 bolesnik famotidinom (Ulfamid, »Krka«) u dozi 20 mg navečer tijekom 6 mjeseci. Iz ispitivanja nije izbačen ni jedan

bolesnik. Usporedbu terapijskih skupina prije terapije prikazuje tablica 1. Prosječna dob bolesnika u prvoj skupini (liječenih ranitidinom) bila je 43 godine, a u drugoj 44 godine. Bolesnika koji puše više od 15 cigareta dnevno u prvoj skupini je bilo 23, a u drugoj 17. Omjer muškaraca prema ženama u prvoj skupini bio je 2,8:1, a u drugoj 3:1.

TABLICA 1.
USPOREDBA TERAPIJSKIH SKUPINA PRIJE TERAPIJE
TABLE 1.
CHARACTERISTICS OF THERAPEUTIC GROUPS

| Vrsta terapije | Broj bolesnika | Prosječna dob bolesnika | Omjer M:Ž | Broj pušača (> 150 cig/dan) |
|-------------------------------------|----------------|-------------------------|-----------|-----------------------------|
| Ranitidin à 150 mg navečer + Gastal | 40 | 43 | 2,8:1 | 23 |
| Famotidin à 20 mg navečer + Gastal | 31 | 44 | 3:1 | 17 |

Poslije zalječenja akutnog napada bolesti endoskopski je pregled rađen ponovno poslije 3 i 6 mjeseci. Tom prilikom bolesnicima je određena CKS, ureja, kreatinin i transaminaze u serumu, a pratilo se i pojavljivanje nuspojave u obje skupine. Statistički značajna odstupanja u CKS, koncentraciji ureje, kreatinina i transaminaza u krvi poslije 3 i 6 mjeseci nisu nađena ni u jednoj skupini bolesnika. Nisu zabilježene ni značajnije nuspojave prilikom uzimanja oba lijeka. Broj bolesnika s blago izraženim prolaznim tegobama, koje nisu zahtijevale prekid terapije, kao glavobolja, proljev, smušenost, smetnje vida, okusa i noćno znojenje, prikazuje tablica 2.

TABLICA 2.
BROJ BOLESNIKA S IZRAŽENIM NUSPOJAVAMA
U TIJEKU LIJEČENJA U OBJE SKUPINE
TABLE 2.
DISTRIBUTION OF PATIENTS ACCORDING TO SIDE-EFFECTS DURING THERAAPY

| Nuspojave | Broj bolesnika liječenih famotidinom à 20 mg | Broj bolesnika liječenih ranitidinom à 150 mg |
|----------------|--|---|
| Glavobolje | 2 | 3 |
| Proljev | 2 | 2 |
| Smušenost | – | 1 |
| Smetnje vida | 1 | – |
| Smetnje okusa | – | 1 |
| Noćno znojenje | 1 | 1 |

Rezultate ispitivanja djelotvornosti famotidina i ranitidina u prevenciji recidiva duodenalnog ulkusa prikazuje tablica 3. Tri mjeseca poslije zalječenja vrieda u prvoj skupini bolesnika liječenih ranitidinom u dozi 150 mg navečer bio je jedan recidiv, a u drugoj skupini nije bilo recidiva. Poslije 6 mjeseci u prvoj skupini bilo je 3 bolesnika s recidivom vrieda, a u skupini bolesnika liječenih famotidinom u dozi 20 mg navečer recidiv duodenalnog ulkusa nađen je u dva bolesnika. U prvoj skupini od 3 recidiva jedan je bio asimptomatski, a u drugoj skupini od 2 recidiva jedan je bio asimptomatski. U drugoj skupini oba bolesnika s recidivom duodenalnog ulkusa bili su pušači, a u prvoj skupini dva od tri bolesnika s recidivom. Pušili su prosječno 15-20 cigareta dnevno.

TABLICA 3.
REZULTATI ISPITIVANJA FAMOTIDINA I RANITIDINA
U PREVENCIJI RECIDIVA DVANAESNIČNOG VRIJEDA
TABLE 3.
RESULTS OF THE CLINICAL EVALUATION OF FAMOTI-
DIN AND RANITIDIN IN THE PREVENTION OF DUODE-
NAL ULCER RECIDIVE

| Vrsta terapije | Broj ispitanika | Doziranje mg/dan | Broj recidiva poslije 3 mjeseca | Broj recidiva poslije 6 mjeseci |
|--------------------|-----------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Ranitidin + Gastal | 40 | 150 | 1(2,5%) | 3(7,5%) |
| Famotidin + Gastal | 31 | 20 | Ø(0%) | 2(6,5%) |

RASPRAVA I ZAKLJUČCI

Poslije izlječenja akutnog napada česti su recidivi dvanaesničnog vrieda. Čimbenici koji utječu na češću pojavu recidiva su: pušenje, prethodne komplikacije, veći broj prethodnih egzacerbacija ulkusa, sporo liječenje ulkusa, hiperacidnost, multipli ulkusi. Stanovitu ulogu u nastanku i recidiviranju duodenalnog ulkusa ima *Campylobacter* (5), odnosno *Helicobacter pylori* (11). Idealan lijek za prevenciju recidiva ulkusne bolesti morao bi pouzdano štititi od recidiva, jednostavno se dozirati, imati vrlo malo nuspojava, a uz to biti i jeftin.

Optimalno je doziranje jednom dozom pred spavanje. Takva se terapija može provoditi blokatorima H₂-receptora i pirenzepinom, dok su za sukralfat i prostaglandine nužne višekratne doze (četiri, odnosno dvije dnevno). Primjena koloidnog bizmuta je ograničena zbog mogućnosti retencije u organizmu (trovanja) i neugodna okusa i mirisa. Višekratno uzimanje lijeka i komplicirane sheme preventivnog liječenja izazivaju otpor i slabu suradnju bolesnika koji se zapravo dobro

osjeća, a terapiju doživljava kao zamarajuću obvezu. Ako želimo da bolesnik doista redovito uzima terapiju, nužno je da doziranje bude što jednostavnije, tj. jedanput dnevno.

Prema jedinstvenom mišljenju u literaturi, za dugotrajno liječenje dolaze u obzir blokatori H₂-receptora u jednoj večernjoj dozi, koje treba biti polovina terapijske doze u liječenju akutnog napada.

Blokatori H₂-receptora pokazuju isti učinak na sekreciju želuca blokiranjem H₂-receptora, ali ipak postoji među njima razlika glede strukture, afiniteta prema H₂-receptorima, farmakokinetičkog svojstva dužine djelovanja i neželjenih nuspojava.

U liječenju akutnog napada ranitidin i famotidin pokazuju slične rezultate, koji su značajno bolji od cimetidina. U prevenciji recidiva predstavnici sve tri generacije blokatora H₂-receptora pokazuju slične rezultate.

Kada se mjeri na ekvimolekularnoj osnovi, famotidin je 30 do 60 puta jači inhibitor želučane sekrecije od cimetidina, a oko 10 puta jači od ranitidina. Famotidin i ranitidin, za razliku od cimetidina, nemaju antiandrogeno djelovanje koje se očituje u pojavi ginekomastije i seksualne disfunkcije u muškaraca, te ne djeluje na enzimski sustav niti na oksidativni metabolizam lijekova u jetri. Cimetidin djeluje na citokrom P-450, dio oksidativnog enzimskog sustava jetre koji oksidira i inaktivira mnoge lijekove (npr. propranolol, diazepam, varfarin, teofilin, fenitoin i drugo). Inhibicija oksidativnog sustava jetre cimetidinom može prouzročiti pojačano i produljeno djelovanje spomenutih lijekova. To se događa jer cimetidin reagira i s drugim receptorima u organizmu. Gvaniltiazolska skupina famotidina ima visok afinitet prema H₂-receptorima, i to vjerojatno objašnjava veoma rijetke neželjene pojave lijeka (7).

Taj je podatak i inače važan, ali još više dobiva na značenju kada je potrebno odrediti lijek protiv ulkusne bolesti, a bolesnik već otprije boluje od kronične upalne bolesti jetre, pa i od ciroze, a to, kao što je poznato, nije rijedak slučaj (9).

Detaljniji pregled i studija na bolesnicima i zdravim dragovoljcima pokazuju da famotidin ne djeluje na kardiovaskularnu, bubrežnu, endokrinu i pankreasnu egzokrinu funkciju ili gastrointestinalnu pokretljivost (4).

Naši rezultati u prevenciji duodenalnog ulkusa pokazuju da famotidin i ranitidin značajno smanjuju broj recidiva, dobro se podnose, ne izazivaju promjene u CKS, koncentraciji transaminaza, ureje i kreatinina u krvi. Rezultati u prevenciji recidiva postignuti s famotidinom bili su nešto bolji od onih postignutih ranitidinom, ali nisu statistički značajni. Ovi naši rezultati ne odudaraju od rezultata drugih autora (6).

Od 5 bolesnika s recidivom duodenalnog ulkusa četvorica su pušači (15-20/dan). To ukazuje na važnost zabrane pušenja u prevenciji recidiva dvanaesničnog

vrieda. Poznato je da pušenje djeluje na funkciju gornjega gastrointestinalnog trakta, i to tako da: ometa djelovanje blokatora H₂-receptora, inhibira pankreasnu bikarbonatnu sekreciju, povećava želučano pražnjenje tekućine, povećava duodenogastrični refleks, smanjuje protok krvi kroz sluznicu, koči sintezu prostaglandina u sluznici (13).

Prestankom pušenja sve te štetne posljedice trenutno prestaju i pridonose oporavku. Bolesnici koji ne mogu prestati pušiti trebali bi smanjiti broj popušenih cigareta na 10 dnevno, i to u pravilnim vremenskim razmacima od 90 minuta, što je dovoljno da se oporave sinteza prostaglandina i druge narušene funkcije (10).

Blum je ulogu duhana u ulkusnoj bolesti aforički izrazio na ovaj način: bolji su rezultati u liječenju ulkusnih bolesnika u onih koji uzimaju placebo i prestanu pušiti nego u onih koji nastavljaju s pušenjem pa makar uzimali i »najbolji lijek« (3).

Na kraju možemo reći da se ranitidin, odnosno famotidin najviše približavaju tzv. idealnom lijeku, ali i to da je famotidin jeftiniji lijek, što i nije tako beznačajno.

LITERATURA

1. Aenishaenslin W, Baerlocher C, Bernoulli R, Egger G, et al. Misoprostal und Cimetidine bei der Behandlung des Ulkus duodeni. *Schweiz Med Wochenschr* 1982; 112:829-31.
2. Bianchi Porro G, Barbara L, Cheli R, et al. Comparison of tripotassium dicitratobismuthate tablets and ranitidine in the healing and relapse of duodenal ulcers. *Gut* 1984; 25:A565.
3. Blum AL. Aigreurs. *Med Hyg* 1987; 45:2397-414.
4. Chremas AN. Clinical pharmacology of famotidine: a summary *J Clin Gastroenterol* 1987; 9 (suppl 2): 7-12.
5. Coghlan JG, Gilligan D, Humphries H, et al. *Campylobacter pylori* and Recurrence of Duodenal Ulcer a 12 Month Follow-up Study. *Lancet* 1987; 1109-13.
6. Dick i sur. Operative Therapie des kronischen Ulcus duodeni heute. *Dtsch Med Wochenschr* 1988; 113:901-3.
7. Filipović D, Elaković M. Ulkusna bolest suvremena dijagnostika i terapija. Krka u medicini i farmaciji, suplement, 1989.
8. Freston JW. H₂-receptor Antagonists and Duodenal Ulcer Recurrence: Analysis of Efficacy and Commentary of Safety, Costs and Patient Selection. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:1242-9.
9. Lewis JH. Hepatic Effects of Drugs Used in the Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:987-1003.
10. McCarthy DM. Smoking and ulcer – Time to quit. *N Engl J Med* 1984; 311:726-8.
11. Megrand F. *Helicobacter pylori*: a new and major factor in duodenal ulcer. *Axp Clin Gastroenterol* 1990; 29-30.
12. O'Keefe SJD, Spitaels JM, Mannion G, et al. Misoprostol, a synthetic prostaglandin E₁ analog in the treatment of duodenal ulcers. *South AMJ* 1985; 67:321.
13. Popović O. Pušenje i ulkusna bolest. *Gastroenterohepatol Arhiv* 1989; 8 (2):70-1.
14. Teodorović J, Jereb B. Ulkusna bolest duodenuma. U: Jereb B i sur. *Gastroenterologija I dio*, Školska knjiga, Zagreb, 1987; 261-3.
15. Tytgat GNJ, Hameeteman W, Van Olffen GH. Sucralfate, bismuth compounds, substituted benzimidazoles, trimipramine and pirenzepine in the short and long term treatment of duodenal ulcer. *Clin Gastroenterol* 1984; 13:543-68.

Abstract

COMPARISON BETWEEN FAMOTIDINE (20 MG AT BED-TIME) AND RANITIDINE (150 MG AT BED-TIME) IN THE PREVENTION OF DUODENAL ULCER RELAPSE

Aleksandar Včev, Ivan Čandrlić, Dubravko Božić, Miroslav Volarić, Dubravko Paulini, Nikola Mićunović, Branimir Zelenka, Darko Horvat, Dubravka Tarle, Ivica Čandrlić ml., Boris Pospihalj and Andrijana Vegar

Department of Medicine, Osijek General Hospital

Famotidine given in a 20-mg dose at bed-time was compared to ranitidine administered in a dose of 150 mg at bed-time in the prevention of duodenal ulcer relapse during a six-month period.

Seventy-one patients were included in the study. Patients were divided into two groups. Group 1 consisting 40 patients, after curing of acute illness, were

treated with ranitidine, 150 mg at bed-time, whereas group 2 consisting of 31 patients were treated with famotidine 20 mg at bed-time. Patients from both groups were additionally treated with antacide. After 3 months, one and no cases of relapse were recorded in groups 1 and 2, respectively. After 6 months, three cases of duodenal ulcer relapse were recorded in group 1 and two cases in group 2.

Two out of three patients in group 1 and both patients in group 2 with duodenal ulcer relapse were smokers. There were no statistically significant differences between the two groups of patients in RBC, urea concentrations, creatinine and transaminases in blood after 3 and 6 months. No adverse side-effects were observed during the administration of either drug studied.

Key words: duodenal ulcer, famotidine, ranitidine

Received: 3th January, 1991