

Cimetidinski i ranitidinski test: utjecaj na bazalne vrijednosti serumskog gastrina

**Darko Kraljik, Ivan Čandrlić,
Dubravko Božić i Miroslav Volarić**

Izvorni znanstveni rad
UDK 615.24:616.3:612.44
Prispjelo: 10. kolovoza 1989.

Klinika za unutrašnje bolesti Opće bolnice Osijek

U istraživanju utjecaja histaminskih H₂ blokatora na vrijednosti bazalnog serumskog gastrina (BSG) provedena su testiranja bolesnika suvremenim antiulkusnim lijekovima — cimetidinom i ranitidinom.

Testiranje cimetidinom provedeno je u dvije grupe bolesnika sa različitim patološkim stanjima gastrointestinalnog sustava. Prva grupa od 14 bolesnika testirana je sa 200 mg cimetidina intravenski svakih šest sati tijekom 24 sata. Identičan test sa 400 mg cimetidina proveden je u drugoj grupi sa 9 bolesnika. Suprotno očekivanju, u prvoj grupi svi bolesnici, osim dvojice s duodenalnim ulkusom, pokazali su pad BSG. Pri tom je za 11 bolesnika s duodenalnim ulku-

som razlika statistički značajna ($t=2,26$, $p<0,025$). Pad BSG u drugoj grupi nije bio tako očit, ali se ističe pad BSG u dva bolesnika s pernicioznom anemijom. Rezultati su interpretirani kao indirektan dokaz djelovanja cimetidina i na G stanice preko H₂ ili nekih drugih receptora.

Peroralno testiranje ranitidinom 150 mg tri puta dnevno prvog dana, te 2×150 tijekom sljedeća dva dana, nakon čega je terapija prekidana, provedeno je u 13 bolesnika. Vrijednosti bazalnog serumskog gastrina su određivane tijekom 4 dana, ujutro neposredno po buđenju. Dobiveni rezultati upućuju na zaključak da ranitidin neznatno povisuje vrijednosti BSG.

Ključne riječi: cimetidin, gastrin, ranitidin, ulkusna bolest

Duž probavnog trakta nalazi se čitav niz specifičnih stanica tzv. APUD sustava koje imaju zajedničko porijeklo, najvjerojatnije u stanici *cristae neuralis*.²³ Unatoč identičnim citokemijskim i ultrastrukturnim karakteristikama, ove stanice sintetiziraju i luče čitav niz različitih peptida, od kojih su neki dokazani i u centralnom živčanom sustavu.^{9,13} Između svih tih peptida, samo sekretin, gastrin, holecistokinin (CCK) i gastro-inhibirajući peptid (GIP) mogu nositi naziv gastrointestinalni hormoni jer zadovoljavaju kriterije koji dokazuju njihov fiziološki regulatorni utjecaj.²¹

Gastrin, koji je bio jedan od prvih otkrivenih gastrointestinalnih hormona, luče G-stanice sluznice antruma želuca.^{5,10} Javlja se u nekoliko oblika, koji se razlikuju kako molekularnom veličinom i težinom, tako i biološkom aktivnošću.^{12,19,28} Između mnogobrojnih bioloških učinaka, naročito se ističe uloga gastrina kao humoralnog stimulatora lučenja želučane kiseline.

U patologiji gastroduodenuma postoji čitav niz stanja koja su, pored osnovne simptomatologije, praćena i povišenim vrijednostima gastrina — hipergastrinemijom.^{5,6,8,12,14} To ima praktičnu kliničku vrijednost, posebice u dijagnostici tumora G-stanica — GASTRINOMA.

Usprkos još uvijek prisutnim oprečnim mišljenjima o utjecaju gastrina i histamina,²² danas se u kliničkoj praksi, sa ciljem inhibicije sekrecije želučane kiseline, široko koriste specifični blokatori histaminskih H₂-receptora. Ovi receptori su, osim na parijetalnim stanicama želučane stijenke, nađeni i na

T-stanicama te u centralnom i perifernom živčanom sustavu.²⁶

Prvi klinički upotrebljiv antagonist H₂-receptora bio je cimetidin. Od skora u upotrebi je i ranitidin, kome se daje određena prednost zbog manje opisanih nuspojava i jednostavnijeg terapijskog režima, iako se većina autora slaže da nema bitnijih razlika u antiulkusnom djelovanju ova dva lijeka.^{2,27,29}

Mnogobrojna istraživanja pokušala su dati odgovor na pitanje kako, u stvari, cimetidin djeluje na gastrointestinalni hormon gastrin. Brojni autori iznijeli su varijabilne rezultate.^{1,3,7,11,18,20}

U publiciranim radovima nailazi se na stavove da ranitidin, zahvaljujući svojoj povećanoj selektivnosti, ne uzrokuje porast vrijednosti bazalnog serumskog gastrina.¹⁵ Pa ipak, stvarno selektivni inhibitori sekrecije želučane kiseline, kao npr. omeprazol, negativnom povratnom vezom HCl/gastrin, uzrokuju izrazitu hipergastrinemiju.^{4,17} Izostanak ovog efekta kod ranitidina može se smatrati dokazom interakcije ovog lijeka na nekoj drugoj razini najvjerojatnije na G-stanicama.

HORMONI GASTRODUODENUMA

Danas poznajemo čitav niz polipeptidnih amina koji se luče na različitim nivoima gastrointestinalnog trakta. Luče ih specifične stanice koje pripadaju tzv. APUD sustavu (Amine Precursor Uptake and Decarboxilation). Smatra se da APUD stanice imaju zajedničku prastanicu — najvjerojatnije stanicu *cristae neuralis*.²³ Pošto su ove stanice difuzno raspoređene

između neendokrinih stanica sluznice fundusa, antruma, duodenuma, jejunuma, ileuma, kolona te u gušterači — neki autori govore o gastroenteropan-kreatičnom sustavu. Iako imaju zajedničke citoke-mijske i ultrastrukturne karakteristike, dokazano je da postoji čitav niz stanica koje luče različite pepti-de. Tako D-stanice luče somatostatin, D1 (H)-stanice vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), EC1-stanice tvar P, EC2-stanice motilin, G-stanice gastrin, I-stani-ce holecistokinin (CCK), K-stanice gastroinhibirajući peptid (GIP), L-stanice enteroglukagon, P(D)I-stani-ce bombesin, PP-stanice pankreatični polipeptid, S-stanice sekretin.¹³ Ovi peptidi, osim hormonalne uloge, imaju i parakrinu regulatornu ulogu, a djeluju i kao neurotransmiteri. Neki od njih, kao npr. soma-tostatin, djeluju na sva tri načina, a mnogi su osim u sluznici probavnog trakta i cirkulaciji, imunocitoke-mijskim metodama dokazani i u centralnom živčan-om sustavu.⁹

Iako su u probavnom sustavu dokazani brojni peptidi koji bi mogli djelovati kao probavni hormo-ni, samo gastrin, sekretin, CCK i GIP zadovoljavaju kriterije koji dokazuju njihov fiziološki utjecaj na re-guliranje određene funkcije. Ostali se ne mogu smat-rati gastrointestinalnim hormonima, već samo njihovim kandidatima pošto nije dokazano da u fiziološ-kim uvjetima obavljaju neku funkciju. Njihova kli-nička važnost dolazi do izražaja u patološkim stanji-ma karakteriziranim hipersekrecijom zbog tumora APUD-stanica (tzv. Apudoma).²¹

GASTRIN — SVOJSTVA I ULOGA

Hormon probavnog sustava, koji je djelovao kao humoralni stimulator lučenja želučane kiseline, otkrio je Edkins 1905. godine (cit. 5). Pa ipak, tek 1964. godine definiran je kao peptidni hormon koga sinte-tiziraju i luče endokrine G-stanice sluznice antruma želuca.¹⁰

Postoji nekoliko oblika prirodnog gastrina koji se međusobno razlikuju, kako po veličini molekule (slika 1), tako i po nekim biološkim svojstvima. Vidljivo je da svi oblici imaju identičnu sekvencu C-terminal-nog pentapeptida koji je odgovoran za aktivno djelo-vanje gastrina na želučanu sluznicu. Zahvaljujući tome, sintetizirani je analog gastrina, nazvan PENTA-GASTRIN, koji je u brojnim kliničkim testiranjima stimulacije želučane sekrecije zamijenio ranije koriš-teni histamin.

OBLIK	SEKVENCA AMINO KISELINA
VELIKI GASTRIN (634)	Glu-Leu-Gli-Pro-Gin-Gli-Pro-Pro-His- -Leu-Val-Ala-Asp-Pro-Ser-Lis-Lis-Gin-Gli- -Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tir* [-Gli-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂]
MALI GASTRIN (617)	Glu-Gli- -Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tir* [-Gli-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂]
MIKI GASTRIN (614)	Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu-Ala-Tir* [-Gli-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂]
C-TERMINALNI PENTAPEPTID	[-Gli-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂]

SLIKA 1.

Sekvenca amino kiseline gastrinskih peptida koji imaju zajednički C-terminalni pentapeptidni amid. (Tir* u G II obliku ima vezanu sulfatnu skupinu, odnosno u G I obliku nema). (prema 19)

Prvi otkriveni među njima bio je heptadekapeptid G-17 (mali gastrin). Definirani su i G-14 (vrlo mali gastrin) i G-34 (veliki gastrin) mase oko 7000.¹⁹ G-14 i G-17 smatraju se C-terminalnim dijelovima velikog (G-34) gastrina. Ovisno o tome da li je na tirozin-skom ostatku na položaju 6 od amidne skupine veza-na sulfatna skupina, gastrini se mogu javljati u G-II (sulfatnom) i G-I (nesulfatnom) obliku. Biološka aktivnost molekule ne mijenja se bez obzira na prisutnost ili odsutnost sulfatne skupine.¹⁹ Iako su Ya-low i Berson 1972. godine opisali molekulu gastrina dvostruko veću od G-34 i mase oko 25000, koju su nazvali vrlo veliki gastrin (big big gastrin),²⁸ još uvijek nema dokaza o njegovoj biološkoj aktivnosti, te se pretpostavlja da je on artefakt radioimunoeseja.¹²

Iako se otprilike dvije trećine cirkulirajućeg gastrina nalazi u G-34 obliku, glavni hormonalni stimu-lans za gastričnu sekreciju nakon jela potiče od G-17. Pored toga, veća molekula ima za posljedicu dulje poluvrijeme života (G-34=15,4 minuta; G-17=8,6 mi-nuta; G-14=1,8 minuta), ali i manju biološku aktiv-nost (G-17 je oko 8 puta djelotvorniji od G-34).¹²

Najveći dio metabolizma i bioeliminacije gastrina odvija se putem bubrega, a vjerojatno određenu ulogu imaju i tanko crijevo i jetra.¹²

Oslobodenje gastrina iz citoplazmatskih sekretor-nih granula G-stanica pod utjecajem je niza hormo-nalnih, kemijskih i živčanih faktora. Najjači, a ujed-no i najprirodniji stimulans na sekreciju, je prisut-nost hrane u želucu. Njen volumen mehaničkim ras-tezanjem stijenke želuca izaziva refleksno otpuštanje gastrina preko plexusa mijenterikusa. U isto vrije-me različiti sekretagogi iz hrane (aminokiseline, rezi-due i produkti metabolizma proteina, neki alkoholi) potiču sekreciju gastrina direktnom stimulacijom re-ceptora G-stanica. U regulaciji sekrecije važnu ulogu ima i negativna povratna veza između kiselosti i ni-voa gastrina: visoki pH stimulira, dok niski suprimi-ra izlučivanje gastrina. Osim niskog pH, na sekreciju gastrina inhibirano djeluju i gastrointestinalni pepti-di sekretinske skupine (sekretin, glukagon, VIP, GIP), te kalcitocin.¹²

Osnovna uloga gastrina u fiziologiji gastroduode-numa je stimulacija sekrecije želučane kiseline, a po-red toga i pepsina, vode, elektrolita i enzima iz pan-kreasa, jetre i Brunnerovih žlijezda. Otpuštanje inzu-lina, sekretina i kalcitocina olakšano je u njegovom prisustvu. Djeluje i na glatku muskulaturu gastrodu-odenuma, i to relaksirajuće na ileo-cekalni i sfinkter Odi, a konstriktorno na donji ezofagealni sfinkter, želudac, tanko i debelo crijevo, žučni mjehur i ute-rus. Vazoaktivno djelovanje očituje se u stimulaciji krvnog protoka gornje mezenterijalne arterije te po-većane prokrvljenosti sluznice želuca, tankog crijeva i pankreasa. Osim fiziološkim putem, dio učinaka gastrina može se izazvati i arteficialno — visokim farmakološkim dozama egzogenog gastrina.^{12,13,21}

Postoji čitav niz patoloških stanja probavnog trakta koji su, pored osnovne simptomatologije, pra-ćeni i hipergastrinemijom. Ova činjenica ima, prije svega, praktičnu kliničku vrijednost, posebice u di-jagnostici tumora G-stanica — GASTRINOMA.⁸ Osim u gastrinoma (Zollinger-Ellisonovog sindroma), hi-pergastrinemiju nalazimo i kod multiple endokrine neoplazije (MEN I, Wermerov sindrom), primarne i sekundarne neoplazije G-stanica, resekcije želuca metodom Billroth II, Sindroma kratkog crijeva, op-strukcije izlaznog dijela želuca kao komplikacije ul-

kusne bolesti, kronične bubrežne insuficijencije, hiperparatiroidizma praćenog peptičkim ulkusom, te ponekad kod feokromocitoma i reumatoidnog artritisa.^{5,6,12,14}

CIMETIDIN I RANITIDIN — ANTAGONISTI H2 RECEPTORA

Ubrzo nakon otkrića gastrina, u ekstraktu želučane sluznice otkrivena je još jedna tvar koja se pokazala kao snažan stimulator sekrecije želučane kiseline. Bio je to histamin. Pa ipak, sve do 1938. godine kada je Komarov odvojio histamin od gastrina (cit. 12), nije se moglo sa sigurnošću tvrditi radi li se o jednoj ili dvije aktivne tvari. Čak i danas postoje oprečna mišljenja o utjecaju ovih dviju tvari na sekreciju želučane kiseline.²² Nakon otkrića da specifični blokatori H2-receptora podjednako inhibiraju djelovanje histamina i gastrina na sekreciju želučane kiseline, uloga histamina ponovo je postala zanimljivom.

Histamin svoje djelovanje ostvaruje preko dvije vrste receptora: H1-receptora široko rasprostranjenih u tijelu, sa utjecajem na mnoge funkcije koje se mogu inhibirati upotrebom klasičnih antihistaminika, te H2-receptora, koji su osim na parijetalnim stanicama želučane stijenke, nađeni i na T-stanicama, te u centralnom i perifernom živčanom sustavu.²⁶ Ovo je bio razlog usmjeravanja istraživanja ka sintetiziranju specifičnih blokatora H2-receptora. U današnjoj kliničkoj praksi široko se upotrebljavaju vrlo efikasni kompetitivni reverzibilni inhibitori sekrecije želučane kiseline, među kojima se ističu cimetidin i ranitidin.

Prvi klinički upotrebljiv antagonist H2-receptora bio je cimetidin. Usprkos svojoj relativno visokoj specifičnosti, pokazalo se da cimetidin djeluje i na nekim drugim nivoima unutar organizma, što je imalo za posljedicu klinički manifestne nuspojave. Inhibicija oksidativnog enzimatskog sistema jetre interakcijom sa citokromom P-450 rezultira pojačanim i produljenim djelovanjem lijekova, kao što su dijazepam, varfarin ili propranolol.²⁴ Antiadrogeno djelovanje ima za posljedicu nastanak ginekomastije u žena i seksualnih disfunkcija u muškaraca,¹⁶ dok interakcije sa nespecifičnim receptorima u mozgu izazivaju različite mentalne smetnje.²⁵

Upravo ove nuspojave bile su glavni razlog pokušaja pronalaska nekog novog antagonista H2-receptora koji bi zadržao specifičnosti cimetidina, a ne bi pokazivao neželjene nuspojave. Jedan od njih je ranitidin.

Sve do pronalaska ranitidina smatralo se da je imidazolski prsten, koji je strukturalno sličan histaminu, bitan za djelovanje lijekova iz skupine antagonista histaminskih H2-receptora. Pa ipak, usprkos furanskom prstenu, ranitidin je snažan inhibitor vezaanja histamina na H2-receptore. U svijetu je do sada provedeno mnogo komparativnih istraživanja ova dva lijeka sa uglavnom sličnim rezultatima. Većina autora se slaže da nema bitnijih razlika u terapijskom antiulkusnom djelovanju ova dva lijeka.^{2,27,29} Određena prednost daje se ranitidinu, kako zbog manje opisanih nuspojave, tako i zbog jednostavnijeg terapijskog režima.

CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je utvrđivanje utjecaja histaminskih H2-blokatora cimetidina i ranitidina na vrijednosti bazalnog serumskog gastrina (BSG) u bolesnika s ulkusnom bolesti, kao i nekim drugim patološkim stanjima gastrointestinalnog sustava.

Poznato je da je ulkusna bolest kod Zollinger-Ellisonovog sindroma karakterizirana hipergastrinemijom i praćena multiplim ulkusima, sangvinacijom i čestim recidivima. Pokusom smo željeli dokazati da cimetidin dovodi do sniženja vrijednosti BSG, čime bi imao prednost u terapiji navedenih stanja. Ranitidin bi, prema tome, bio kvalitetniji lijek u terapiji smirenih ulkusnih stanja, kao i u kontinuiranoj terapiji ulkusne bolesti.

BOLESNICI I METODE

Na Internoj klinici Opće bolnice Osijek provedeno je testiranje cimetidinom u dvije grupe bolesnika sa ulkusnom bolesti i nekim drugim stanjima karakteriziranim hipergastrinemijom. Svi bolesnici za vrijeme testiranja bili su hospitalizirani i na normalnom režimu prehrane. Nitko od njih nije prije testa primao nekakav cimetidinski preparat.

Test je provoden po slijedećem protokolu: neposredno nakon buđenja i uzimanja uzorka krvi bolesnici su dobivali 200 mg (u prvog), odnosno 400 mg (u drugoj grupi) cimetidina i.v. kroz 24 sata, u vremenskim razmacima od 6 sati. Vrijednosti gastrina određivane su iz uzorka krvi prije i poslije provedenog testa, a rezultati su bili statistički obrađeni Studentovim t-testom za vezane uzorke.

U prvog grupi bolesnika odabranih metodom slučajnog izbora, bilo je 11 bolesnika s duodenalnim ulkusom (DU), jedan sa kroničnim atrofičnim gastritisom, jedan sa Zollinger — Ellisonovim sindromom (ZES), te jedan nakon 2/3 resekcije želuca po metodi Billroth II.

Drugu grupu sačinjavala su dva bolesnika sa pernicioznom anemijom (PA), jedan sa ulkusom duodenuma nakon vagotomije, jedan s reseciranim želucom po metodi Billroth II, te 5 bolesnika sa ulkusom duodenuma.

Ranitidinski test provoden je po izmijenjenom protokolu: vrijednosti gastrina određivane su tokom četiri dana neposredno nakon buđenja. Tijekom prvog dana bolesnici su primali 3 × 150 mg ranitidina peroralno, te 2 × 150 mg tokom slijedeća dva dana. Nakon toga terapija je prekidana.

Određivanje BSG provedeno je u 5 bolesnika sa duodenalnim ulkusom, 1 sa ventrikularnim ulkusom (VU), 2 sa reflux oesophagitisom (RE), u dvojice sa PA, u dvojice s postulceroznom deformacijom bulbusa, te jednog sa ZES suspecta.

Vrijednosti gastrina u serumu određivane su metodom radioimunoeseja (RIA) na Odjelu za nuklearnu medicinu Opće bolnice Osijek. Korišten je komercijalni »Gastrin radioimmunoassay kit« (GASK — PR) tvrtke CEA SOTIN — CIS, osjetljivosti 10 mU/l.

Princip radioimunoeseja je da se gastrin iz bolesnikova seruma natječe s malenom količinom gastrina, obilježenog izotopom J125. za ograničenu količinu visokospecifičnih antitijela. Vrijednost gastrina u bolesnikovom serumu nalazi se u inverznom odnosu sa označenim gastrinom.

REZULTATI

Cimetidinski test

U prvoj grupi bolesnika (**grafikon 1**), kod svih, osim dvojice sa DU, došlo je do neočekivanog pada gastrina u serumu. Kod bolesnika sa kroničnim atrofičnim gastritisom i ahilijom gastrikom dolazi do pada od 582 na 355 mIU/L. Kod bolesnika sa 2/3 resekcijom želuca po metodi Billroth II, izvedenoj zbog kronološkog duodenalnog ulkusa, pad vrijednosti je od 161 na 137 mIU/L. Bolesnik sa Zollinger-Ellisonovim sindromom pokazao je također pad, i to sa 289 na 235 mIU/L.

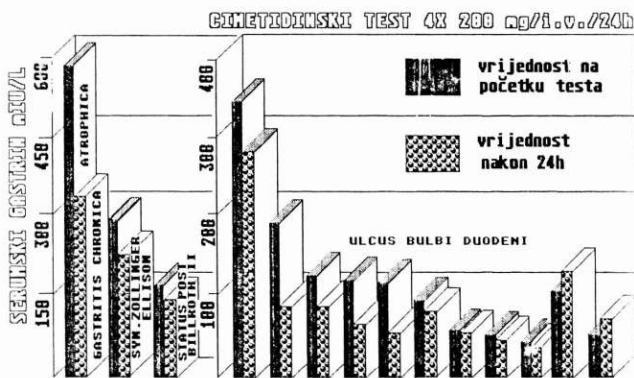
U preostalih 11 bolesnika sa DU, osim dvojice, dolazi do pada vrijednosti gastrina, što se nakon izračunavanja Studentovog t-testa, za razlike u nivou gastrina prije i nakon testa pokazalo statistički značajnim ($t=2,26, p<0,025$).

Pad BSG u drugoj grupi, testiranoj sa 400 mg cimetidina (**grafikon 2**), bio je najočitiji u dva PA bolesnika i to sa izrazito povišenih 1400 na 1059, te sa 790 na 613 mIU/L. U 3 od 5 bolesnika sa nekomplicira-

nom ulkusnom bolesti duodenuma došlo je do pada, a u dvojice do porasta vrijednosti BSG. Kod bolesnika s duodenalnim ulkusom nakon selektivne vagotomije, vrijednosti BSG su pale sa 76 na 36 mIU/L. Bolesnik s reseciranim želucom pokazao je izraziti pad BSG nakon testa (**grafikon 2**).

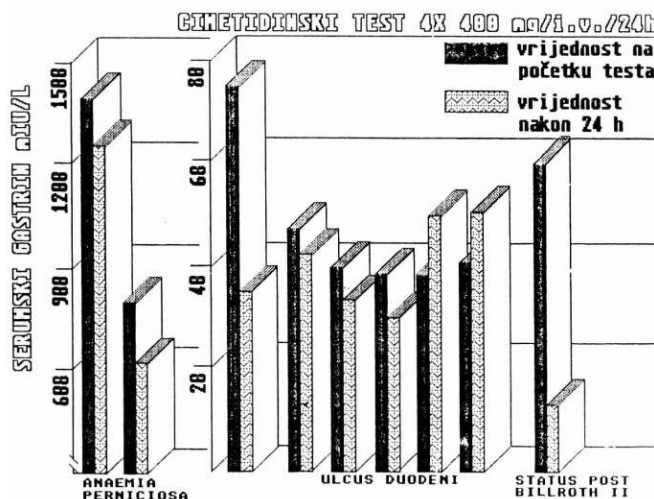
Ranitidinski test

U grupi bolesnika testiranih ranitidinom, vrijednosti BSG izrazito su porasle tokom prvog dana u četvorice od 5 DU bolesnika (**grafikon 3**), a u toku drugog dana porasle su u svih 5 DU bolesnika. Kretanja vrijednosti BSG u ovih bolesnika uglavnom su nastavila početnu reakciju, a nakon prestanka terapije došlo je do izrazitog pada u 3 bolesnika, te porasta u dvojice (u jednog blagog a u drugog izrazitog).



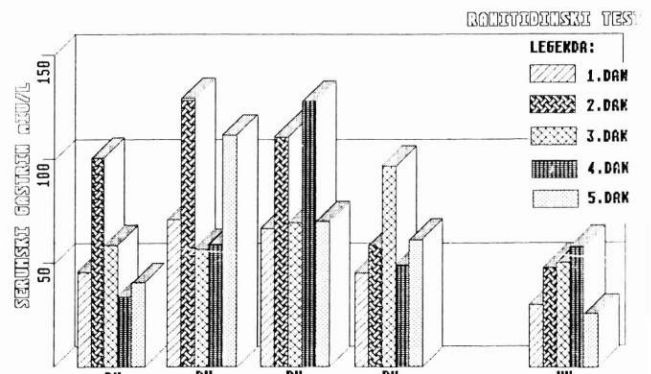
GRAFIKON 1.

Vrijednosti serumskog gastrina kod bolesnika testiran cimetidinom (4 × 200 Mg i. v./24 h)



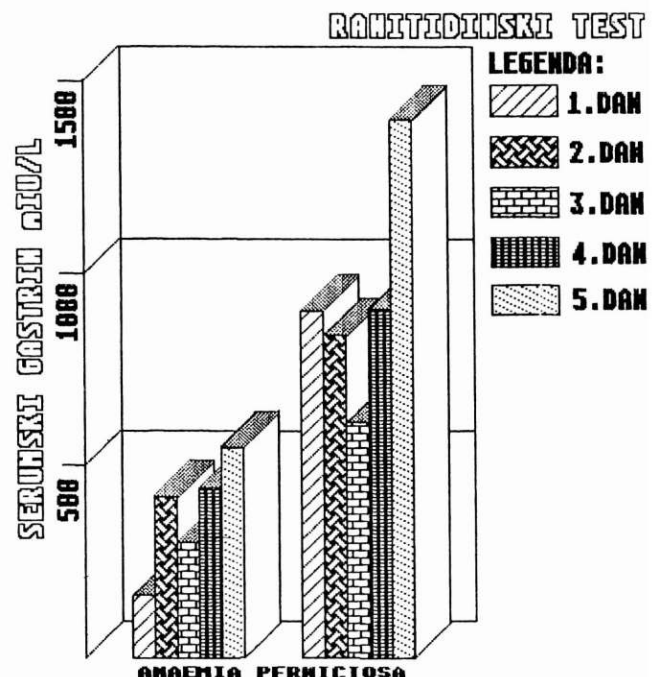
GRAFIKON 2.

Vrijednosti serumskog gastrina bolesnika testiranih cimetidinom (4 × 400 Mg i. v./24 h)



GRAFIKON 3.

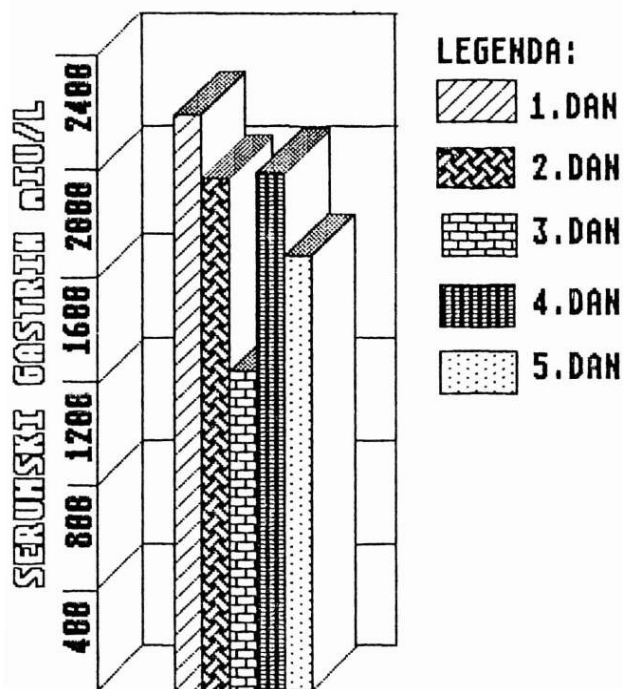
Vrijednosti serumskog gastrina bolesnika s duodenalnim (DU) i ventrikularnim (VU) ulkusom testiranih ranitidinom



GRAFIKON 4.

Vrijednosti serumskog gastrina bolesnika sa pernicioznom anemijom testiranih ranitidinom

RANITIDINSKI TEST



GRAFIKON 5.

Vrijednosti bazalnog serumskog gastrina bolesnika sa suspektim Zollinger-Ellison sindromom testiranog ranitidinom

Jedini bolesnik sa VU pokazao je karakterističnu krivulju vrijednosti BSG: izraziti porast koji perzistira za vrijeme testiranja i brzo se vraća na početne vrijednosti nakon prestanka terapije. Kod bolesnika sa PA (grafikon 4), BSG je izrazito porastao u oba slučaja, a visoke vrijednosti perzistirale su u jednog od njih i nakon prestanka terapije.

Visoke vrijednosti BSG od preko 2000 mIU/L u bolesnice sa zaliječenim duodenalnim ulkusom i znacima lezije pankreasa veoma su oscilirale tijekom testiranja te su bili razlogom daljnje kliničke obrade potvrde ili isključenja ZES (grafikon 5).

RASPRAVA

Antagonisti histaminskih H₂-receptora, a među njima posebice cimetidin kao prvi klinički upotrebljiv preparat, temeljito su izmijenili pristup liječenju ulkusne bolesti gastroduodenuma. Iako su u svijetu provedena mnogobrojna istraživanja, do danas nismo dobili točan odgovor na pitanje kako u stvari cimetidin djeluje na gastrointestinalni hormon gastrin. Razni autori iznijeli su brojne oprečene rezultate.

Pokusima na psima, Filding (cit. 7) je nakon podražajnog obroka i intravenske injekcije metiamida pronašao povećanje gastrinskog odgovora, što je upućivalo na djelovanje H₂ blokatora na G stanice. Drugi su pak nakon jednokratne jutarnje doze H₂

blokatora dobili značajan porast serumskog gastrina, što su objasnili mehanizmom negativne povratne veze preko povišenja kiselosti želučanog sadržaja.³ Grupa Keijia Ohe smatra ovaj mehanizam znatno složenijim, te vjeruju da se gastrična sekrecije u slučaju terapije cimetidinom može objasniti samo direktnim djelovanjem na G stanice. U svojim istraživanjima dobili su 120 minuta nakon aplikacije cimetidina znatno veće povećanje vrijednosti gastrina u odnosu na druge H₂ antagoniste.²⁰ Signifikantno povišenje gastrina kod zdravih ljudi u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije primila metiamid, Barbazet i suradnici nalaze tek 120–150 minuta nakon stimulacijskog obroka.¹ Za razliku od njih, povišenje vrijednosti gastrina Gustavsson i suradnici nisu našli niti nakon trotdjedne terapije.¹¹

Dosadašnja svhaćanja o utjecaju cimetidina na sekreciju želučane kiseline bazirala su se na vjerovanju da cimetidin isključivo blokira H₂ receptore. Prema tome, pad sekrecije želučane kiseline trebao bi dovesti do porasta vrijednosti serumskog gastrina. Ovakav mehanizam negativne povratne veze u regulaciji gastrične sekrecije za vrijeme našeg testiranja nije se pokazao potpuno točnim.

U prvoj grupi bolesnika, testiranih sa 200 mg cimetidina, umjesto očekivanog porasta, dobili smo pad serumskog gastrina kod svih, osim dvojice DU pacijenata koji su pokazali neznatan porast.

Druga grupa, testirana sa 400 mg cimetidina, nije pokazala signifikantan pad kako se moglo očekivati s obzirom na rezultate iz prve grupe. Pa ipak, ovdje je potrebno istaći pad BSG kod dva bolesnika sa pernicioznom anemijom, jer u situaciji anaciditeta ne možemo očekivati funkcioniranje negativne povratne veze između pH i sekrecije gastrina. Rezultati dobijeni u ovoj grupi mogu se objasniti i tezom da saturacija parijetalnih H₂ receptora i eventualno nekih drugih receptora ovisi, između ostalog, i o dnevnoj dozi.¹⁸

Sve ovo nameće zaključak da, osim na H₂ receptore D stanica, cimetidin direktno djeluje na nekom drugom mjestu. Vjerojatno se radi o interferenciji s receptorima na G stanicama. Ukoliko se ovdje radi o tipičnim H₂ receptorima, tada bi histamin ulogu konačnog stimulatora sekrecije morao podijeliti sa gastrinom. Postoji mogućnost da se radi i o nekom drugom tipu receptora koji pokazuju afinitet za cimetidin, kao što je to slučaj sa receptorima spolnih hormona.

U literaturi se nailazi na stavove da ranitidin kao selektivniji blokator H₂ receptora ne uzrokuje porast vrijednosti BSG.¹⁵ Ovakvo objašnjenje vrlo teško se može prihvatiti, jer stvarno selektivni inhibitori sekrecije želučane kiseline, kakav je npr. omeprazol, uzrokuju negativnom povratnom vezom HCl-/gastrin izrazitu hipergastrinemiju.¹⁷ Ukoliko kod ranitidina ovaj efekt izostaje, on bi se prije mogao smatrati posljedicom interakcije s G stanicama, tj. nuspojavom lijeka, nego dokazom o povećanoj selektivnosti.

U našoj grupi bolesnika, testiranih ranitidinom, BSG uglavnom je pokazivao povišene vrijednosti. Posebno su zanimljivi rezultati kod bolesnika s pernicioznom anemijom i izrazitom hipergastrinemijom, jer u nedostatku stanica sposobnih za sekreciju kiseline, svaka reakcija na ranitidin mora biti promatrana kao dokaz moguće interakcije s G stanicama. U oba naša bolesnika došlo je do izrazitog poras-

ta BSG, koji je u jednog od njih ostao visok i nakon prekida terapije. U čak četvorice, od pet DU bolesnika, BSG je izrazito porastao tokom prvog dana. Bolesnik s VU imao je kretanje vrijednosti BSG vrlo slično onom koje se dobije kod testiranja omeprazolom.⁴ Izraziti porast koji perzistira tijekom terapije i brzo se vraća na početne vrijednosti nakon prekida.

Iako su ovi rezultati nedovoljni za statističku analizu, stiže se dojam da ranitidin povisuje vrijednosti bazalnog serumskog gastrina u znatno većem dijelu bolesnika no cimetidin. Dosada objavljeni radovi i stavovi da ranitidin ne povisuje BSG, potvrđeni su i u dijelu bolesnika tijekom našeg testiranja. Vjerojatno ovo može biti objašnjeno heterogenitetom ulkusne bolesti,¹¹ i to ne samo u pitanju etiopatogeneze već i odgovora na terapiju H2 blokatorima.

ZAKLJUČCI

Cimetidin, kompetitivni antagonist histaminskih H2-receptora, trebao bi nakon pada sekrecije želučane kiseline izazvati porast vrijednosti serumskog

gastrina. Za vrijeme našeg testiranja dobili smo drugačije rezultate:

- u grupi bolesnika testiranih sa 200 mg cimetidina, dobili smo umjesto porasta pad vrijednosti BSG kod svih, osim dvojice DU bolesnika;
- u drugoj grupi, testiranoj sa 400 mg cimetidina, naročito se ističe pad BSG kod dva bolesnika sa pernicioznom anemijom, jer kod njih, zbog anaciditeta, ne možemo očekivati funkcioniranje povratne veze ph/gastrin.

Ovi rezultati upućuju na zaključak da cimetidin djeluje i na nekom drugom nivou. Iako postoji mogućnost da se radi o nekom drugom tipu receptora, najvjerojatnije se radi o tipičnim H2 receptorima na G-stanicama. Time bi histamin ulogu konačnog stimulatora sekrecije podijelio sa gastrinom.

Grupa bolesnika testirana ranitidinom pokazala je uglavnom povišene vrijednosti BSG. Pa ipak, opće prihvaćeni stavovi da ranitidin ne povisuje BSG, potvrđeni su i u dijelu naših bolesnika, što govori u prilog tezi o heterogenitetu ulkusne bolesti, kako po pitanju etiopatogeneze, tako i odgovora na terapiju H2 blokatorima.

LITERATURA

1. *Barbazet GO, Grand B, Bang S, Vinik A.* The effect on H2-receptor blockade with metiamide on serum gastrin in man Gut 1975; 16:186.
2. *Belgian Peptic Ulcer Study Group.* An interim report on a single-blind comparative study of ranitidine and cimetidine in patients with gastric ulcer. U: Misiiewicz and Wormsley, eds. The clinical use of ranitidine, Oxford: Medicine Publishing Foundation Series 5, 1982:206.
3. *Brozinski S, Hogan DL, Isenberg JI, Richardson CT.* Effect of a new potent H2-receptor antagonist. Dig Dis Sci 1984; 29:129.
4. *Čandrlić I.* Cimetidine suppression of basal serum gastrin: possibility of direct influence on G cells. Rad Med Fak Zagreb 1986; 27:37.
5. *Čandrlić I.* Istraživanje kliničkog značenja gastrina. Med vjesn 1983; 15:109.
6. *Čandrlić I, Erman I, Bešlin I, Jančuljak I, Dlouhy B, Volarić M, Tomašević Z.* Sindroma Zollinger-Ellison (prikaz naša dva slučaja). Zbornik radova XII stručnog sastanka internista Slavonije. Osijek, 1981:67.
7. *Čandrlić I, Volarić M, Radosavljević B, Kurbel S, Gilman T, Čandrlić I. ml.* Supresija serumskog gastrina cimetidinom. Zbornik radova XIV stručnog sastanka internista Slavonije. Osijek, 1985:245.
8. *Fleming S, Stage JG.* Gastrinomas. Upsala J Med Sci 1983;39:99.
9. *Gregor M, Riecken EO.* Die Regulation der Sekretion gastrointestinaler Peptidhormone. Internist 1986;27:704.
10. *Gregory RA, Trasy HJ.* The constitution and properties of two gastrins extracted from dog antral mucosa. Gur 1964;5:103.
11. *Gustavsson S, Adami HO, Bjorklund O, Enander LK, Lundqvist G, Nordahl A.* Fasting blood levels of gastrin, somatostatin and pancreatic polypeptid in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1982;17:81.
12. *Kes P, Rajner Ž, Vizner B.* Fiziologija i patofiziologija gastrina. Zagreb: Saopćenja-Pliva. 1981;2:155.
13. *Kes P, Reiner Ž, Vizner B.* Gastrointestinalni hormoni. An Klin Bol »Dr M. Stojanović«. 1980;19:143.
14. *Kes P, Reiner Ž, Vizner B.* Kliničko značenje gastrointestinalnih hormona. Liječ Vjesn 1981;103:37.
15. *Konturek SJ, Obtulowicz W, Kwiecien N, Sito E, Mikos E, Oleś J.* Comparison of ranitidine and cimetidine in the inhibition of histamine, sham-feeding and meal-induced gastric secretion in duodenal ulcer patients. Gut 1980;21:181.
16. *Leslie Gb, et al, eds.* Cimetidine. Proceedings of the second International Symposium on Histamine H2-receptor antagonists. Amsterdam - Oxford: Excerpta Medica. 1977:34-7.
17. *Lind T, Cederberg C, Ekenved G, Haglund U, Olbe L.* Effect of omeprazole - a gastric proton pump inhibitor on pentagastrin stimulated acid secretion in men. Gut 1983;24:270.
18. *Maleev A, Krastev Z, Deredjian S.* Serum gastrin values before and after short treatment of duodenal ulcer with cimetidine and pirenzepine. Scand J Gastroenterol 1982;17:110.
19. *McGuigan JE.* Peptic ulcer. U: Harrison T. R.: The principles of internal medicine. 10. edition. New York: McGraw-Hill International, 1984; 1698.
20. *Ohe K, Nakamura M, Fujiwara T, Matsumoto H, Kohchi M, Mivoshi A.* Effect of cimetidine and YM-11170 on serum gastrin level in lumen perfused rats. Dig Dis Sci 1983;29:981.
21. *Pokrajac N.* Fiziologija probavnih hormona. Med. Enciklopedija, drugi dopunski svezak. Zagreb: JLZ, 1986; 226.
22. *Polak J, Bloom SR.* The hormones of gastrointestinal tract. London - New York: Ed. H. I: 1979:7.
23. *Posinovec J.* Apud - sustav. Med. Enciklopedija, drugi dopunski svezak. Zagreb: JLZ, 1986:49.
24. *Rendić S, Sunjić V, Toso R, Kajfeš F.* Interaction of Cimetidine with liver microsomes. Xenobiotica, 1979; 9:555-64.
25. *Russell WJ, et al.* Cimetidine - induced mental status changes: case report and literature review. Am J Hosp Pharm. 1980;37:1667-71.
26. *Supek Z.* Specijalna farmakologija. Zagreb: Liber. 1981:443.
27. *Takemoto T, Okita K, Namiki M, Ishikawa M, Oshiba S.* Clinical studies on gastric ulcer in Japan - pilot and extended open studies. U: Misiiewicz and Wormsley eds. The clinical use of ranitidine, Oxford: Medicine Publishing Foundation Series 5, 1982:222.
28. *Yalow RS, Berson SA.* And now »Big-big gastrin«. Biochem Biophys Res Commun. 1973;48:391.
29. *Zeitoun P, d Azemar P.* International multicentre clinical trial of ranitidine in duodenal ulcer. Comparison with cimetidine. U: Misiiewicz and Wormsley, eds. The clinical use of ranitidine, Oxford: Medicine Publishing Foundation Series 5, 1982:141.

Abstract

CIMETIDINE AND RANITIDINE TESTS: THE INFLUENCE ON THE BASAL VALUES OF SERUM GASTRIN

Darko Kraljik, Ivan Čandrlić, Dubravko Božić and Miroslav Volarić

Clinic of Internal Diseases, Osijek General Hospital

Investigating the influence of histamine H₂ receptor antagonists on the levels of basal serum gastrin (BSG), two modern drugs were used — cimetidine and ranitidine.

Two groups of patients with various pathological conditions of the gastrointestinal system were tested with cimetidine. In the first group, 14 patients were given 200 mg of cimetidine i.v. every six hours during 24 hours. The same test with 400 mg of cimetidine was performed with 9 patients of the second group.

Contrary to the expectations, the level of BSG in the first group of patients decreased, except in two of them with duodenal ulcer. There is a statistically significant difference for 11 patients of this group suffering from duodenal ulcer ($t=2.26$; $p < 0.025$). The decrease of BSG in the second group was not so obvious, but in two patients with pernicious anemia the decrease of BSG was remarkable. These results can be interpreted as the indirect proof of cimetidine influence on G-cells, as well, over H₂ or some other receptors.

Peroral ranitidine testing, with 150 mg 3 times a day the first day and then twice a day in the next two days, was performed in 13 patients. The levels of BSG were measured within 4 days, every morning after awakening. The results show a slight BSG increase.

Key words: cimetidine, gastrin, peptic ulcer, ranitidine

Received: August 10th, 1989