

# GASTROINTESTINAL

## Duodenal Ülser Tedavisinde Famotidin: Çift-kör, Randomize, Plasebo Kontrollü Bir Çalışma

*FAMOTIDINE IN THE TREATMENT OF DUODENAL ULCER: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY*

Prof.Dr.Rauf SEZER, Doç.Dr.Yılmaz ÇAKALOĞLU, Dr.Sabahattin KAYMAKOĞLU,  
Prof.Dr.Nurten EROL, Prof.Dr. Oktay YEĞİNSU, Doç.Dr.Güngör BOZTAŞ,  
Dr.Sadakat ÖZDİL, Dr.Fatih BEŞİŞİK

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD, İSTANBUL

### ÖZET

*Yeni ve uzun etkili bir H<sub>2</sub>-reseptör antagonisti olan famotidin 'in duodenal ülserli hastalardaki etkinliği, çift-kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada araştırıldı. Endoskopik olarak duodenal ülser tanısı konmuş 26 hasta çalışmaya katıldı. 13 hastaya (10 erkek; yaş ort: 35.1 ± 8.1 yıl) 40 mg famotidin, 13 hastaya da (9 erkek; yaş ort: 36.2 ± 7.9 yıl) plasebo tablet 28 gün süre ile geceleri yatmadan önce verildi. Gruplar arasında yaş, cins, alkol ve tütün kullanımı, şikayetlerin süresi, ülser büyüklüğü ve sayısı yönünden anlamlı bir fark yoktu. Dört haftalık tedaviden sonra, famotidin ve plasebo gruplarında sırasıyla mideağrsudakidüzel.neoranları %76.9 ve %23.1 (p<0.01), endoskopik ülser iyileşme oranları %76.9 ve %30.7 (p<0.05) idi. Belirgin bir yan etki gözlenmedi. Famotidin 'in duodenal ülser tedavisi için, etkili ve emin bir ilaç olduğu sonucuna varıldı.*

Anahtar Kelimeler: Duodenal ülser, Famotidin

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3: 2-5

### SUMMARY

*The efficacy of famotidin, a new long-acting H<sub>2</sub>-receptor antagonist on ulcer healing was investigated in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. 26 patients with endoscopically proven duodenal ulcer were enrolled. 13 patients (10 men; mean age: 35.1 ± 8.1 years) were treated with famotidine in a dose of 40 mg at nighttime for 28 days and the remaining patients (9 men; mean age: 36.2 ± 7.9 years) were given placebo tablets. There was no statistically significant difference regarding age, sex, no of cigarette smokers and alcohol users, duration of ulcer symptoms, initial ulcer size and number. After 4 Wk of treatment, the pain relief rates were 76.9%, 23.1% (p<0.01) and the ulcer healing rates were 76.9%, 30.7% (p<0.05) for the famotidine and placebo groups respectively. Apparent side effects were not seen in both groups. In conclusion, famotidine is an effective and safe drug for the treatment of duodenal ulcer disease.*

Key Words: Duodenal ulcer. Famotidine

Turk J Gastroenterohepatoloji 1992, 3: 2-5

Duodenal ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar, son yıllarda oldukça artmıştır. Antasid, antisekretuar ve mukoza koruyucu ajanlara, antimikrobiyal ilaçların da eklenmesi, ülser hastalığında tıbbi tedavi

ile elde edilen başarı oranlarını oldukça yükseltmiş, cerrahi girişim indikasyonlarını ise sınırlandırmıştır.

1976'da bir H<sub>2</sub>-reseptör antagonisti (H<sub>2</sub>RA) olan simetidin'in klinik kullanıma sunulması, duodenal ülserli hastaların tedavisinde yeni bir dönemi başlatmıştır (1). İlk etkili ülser ilacı olan simetidin'i, başta ranitidin ve famotidin olmak üzere nizatidin, roksatidin asetat gibi birçok yeni H<sub>2</sub>RA'nin keşfi izlemiştir (2). Famotidin, H<sub>2</sub>RA'lerinin "guanilyl-

Geliş Tarihi: 26.12.1991:

Kabul Tarihi: 19 12.1991

Yazışma Adresi: Prof.Dr. Rauf SEZER  
İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD  
Gastroenteroloji BD Çapa  
34390 İSTANBUL

thiazole" halkası içeren en güçlü ve uzun etkili bir üyesidir. 1985 yılında Japonya'da pazarlanmaya başlanan famotidin, simetidin'den 20 160, ranitidin'den 3-20 defa daha güçlüdür. Yarılanma ömrü 2.5-3.5 saattir, antisekretuar etki süresi %30 daha uzundur (3). Simetidin ve ranitidin ile görülen bazı yan etkiler ve ilaç etkileşimlerinin famotidin ile meydana gelmemesi, ilacın emniyetini de arttırmıştır (4).

Biz, duodenal ülserli hastaların tedavisinde famotidin'in etkinliğini araştırmak için çift-kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışma planladık.

## MATERYEL VE METOD

**HASTALAR:** İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na mide ağrısı şikayeti ile başvuran ve gastroskopi ile 0.5-2 cm çaplı nekrotik zemine sahip bir adet duodenal ülseri olduğu kesinleştirilen vakalar çalışmaya katıldı. Hastalar, randomizasyonu takiben engeç beş gün içinde famotidin veya plasebo gruplarından birine dahil edilerek, ilaç almaya başladılar. Son 15 gün içinde peşpeşe beş günden fazla bir ülser ilacını kullananlar; pilor kanalı ve mide ülseri, özofajiti, geçirilmiş mide cerrahisi, mide çıkış obstrüksiyonu, son yedi gün içinde geçirilmiş üst gastrointestinal sistem kanaması ve Zollinger-Ellison sendromu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca nonsteroid antiinflamatuvar, steroid, antikoagülan, antikolinergik ve antidepresanlar ile tedaviyi gerektiren kronik ciddi bir hastalığı olanlar da çalışmaya dahil edilmedi.

**ARAŞTIRMA PLANI ve TEDAVİ:** Başlangıçta, çalışmaya katılan hastaların sigara ve alkol kullanma anamnezleri, ülser şikayetlerinin süresi ve niteliği kaydedildi. Mide ağrısı hafif (belirgin bir rahatsızlık yaratmayan), orta (günün büyük bölümünde bulunan, rahatsız eden, ancak yaşamı aksatmayan) ve şiddetli (günlük yaşamı aksatan, sürekli) olmak üzere üç dereceye ayrıldı. "Olympus GIF IT 10" marka endoskop ile yapılan gastroskopiler sırasında ülserin büyüklüğü ölçüldü ve eşlik eden duodenit Jofe ve ark. (5)'nin tarifine göre sınıflandırıldı. Hastalara, üzerlerinde bir merkez tarafından hazırlanan randomizasyon numaralarının yazılı olduğu, hastanın ve hekimin içeriğini bilmediği, içinde aynı renk ve şekilde hazırlanmış 40 mg famotidin veya plasebo tabletlerden 28 tane bulunan kutulardan verilerek, her gece yatmadan önce bir-tablet almaları belirtildi.

Ayrıca, ağrı durumlarına göre antasid kullanmaları şerbet bırakıldı. Yirmisekiz günlük tedavinin sonunda mide ağrısının özellikleri yeniden sonlaştırıldı, yan etkiler kaydedildi ve kontrol gastroskopisi yapıldı. Endoskopik ülser iyileşmesi, nekrotik zeminin tamamen reepitelize olması şeklinde tanımlandı. Sonuçlar, uygunluk durumuna göre x ve t test ile karşılaştırıldı, p>0.05 olan değerler anlamsız kabul edildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya, famotidin grubunda 13 (10 erkek, 3 kadın; yaş ort: 35.1 ± 8.1 yıl), plasebo grubunda da 13(9 erkek, 4 kadın; yaş ort: 36.2 ± 7.9 yıl) olmak üzere toplam 26 vaka katıldı (Tablo 1). Her iki gruptan beşer hasta tütün kullanıyordu, alkol alan yoktu. Ülser semptomlarının süresi sırası ile 5.6+ 5.3 ve 5.8± 5.3 yıl idi. Şiddetli mide ağrısı famotidin alanların dokuzunda, plasebo alanların sekizinde vardı; geri kalan hastalarda ağrı, orta derecedeydi. Famotidin grubundaki vakaların ortalama ülser büyüklüğü 8.8+ 1.4 mm, plasebo grubundakilerin ise 8.3± 2.6 mm idi. Endoskopik olarak grade II duodenit famotidin verilenlerin %76.9'unda, plasebo verilenlerin %69.9'sinde vardı, her iki grubun diğer hastalarında grade III duodenit mevcuttu. Çalışmanın başlangıcında, tüm bu parametreler yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tedavinin sonunda famotidin grubundan 10 (%76.9), plasebo grubundan üç (%23.1) hastanın mide ağrısının düzeldiği görüldü (p< 0.01) (Tablo 2). Ağrısı devam eden vakalarda ağrının şiddeti, famotidin alanlardan sadece birinde orta, plasebo verilenlerden ise altısında orta ve şiddetli derecedeydi. Kontrol endoskopisinde 10 (%76.9) famotidin, dört (%30.7) plasebo alan hastada ülserin iyileştiği tesbit edildi, aralarındaki fark anlamlı idi (p<0.05). Üstelik, plasebo grubundan ülseri iyileşmeyen vakalarda, aynı tedaviye dört hafta daha devam edildi. Sekizinci haftada yapılan gastroskopide üç hastadan ikisinde ülserin iyileştiği görüldü. Böylece, famotidin alan hastalarda sekiz haftalık tedavi ile ülser iyileşme oranı %92.3'e yükseldi. Famotidin ile grade III duodenit düzelmesine rağmen, gruplar arasında duodenitli vakalar yönünden anlamlı bir fark bulunmadı. Her iki grupta ilacı kesmeyi gerektirecek hiçbir klinik yan etki olmadı. Birer hastada halsizlik ve uykuda artış gözlemlendi.

Tablo 1. Hastaların tedavi öncesi klinik ve endoskopik özellikleri

	Famotidin	Plasebo
Hasta sayısı	13	13
Yaş ort. ( $\pm$ SDyıl)	35.1 $\pm$ 8.1	36.2 $\pm$ 7.9
Hrkek	%76.9	%69.2
Tütün	%38.4	%46.1
<b>Alkol</b>	—	—
Şikayet süresi ( $\pm$ SD yıl)	5.6 $\pm$ 5.3	5.8 $\pm$ 5.3
Mide ağrısı		
Şiddetli	%69.2	% 61.5
Halil"	%30.8	% 33.4
Halil"	—	—
Ülser büyük ( $\pm$ SD mm)	8.8 $\pm$ 1.4	8.3 $\pm$ 2.6
Duodenit		
Grade II	%76.9	%69.2
Grade III	% 23.1	%30.8

Timi parametreler için p>0.05

Tablo 2. Dört haftalık tedaviden sonra hastalardaki sonuçlar

	Famotidin (%)	Plasebo (%)
Mide ağrısı		
Şiddetli	—	30.7
Orta	7.7	30.7
Hafif	15.3	15.3
Düzelmiş*	76.9	23.1
İyileşmiş ülser**	76.9	30.7
Duodenit		
Grade II	61.5	46.1
Grade III	—	38.4

\*: p<0.01

\*\* :p<0.05

## TARTIŞMA

Schwartz'm yıllar önce söylediği "no acid, no ulcer" sözü, peptik ülser patogenezindeki ilerlemelere rağmen, hala güncelliğini korumakta ve tedavi seçenekleri konusunda en temel mantığı oluşturmaktadır (6). Duodenal ülserli hastalarda normal kişilerle göre, 24 saatlik asid sekresyonu; pentagastrin, gastrin, histamin, betazol ve kafein ile uyarılmış asid sekresyonu; bazal ve noktural asid sekresyonu oldukça artmış durumdadır (7). Antisekretuar ilaçlardan olan H<sub>2</sub>RA'lerinin duodenal ülser tedavisinde kullanılmalarının nedeni; ülserlerin hımnal agresif ve mukozal defansif faktörler arasındaki dengesiz-

likten meydana geldiği, asid-peptik aktivitenin azaltılmasıyla ülserin iyileşmesi için daha elverişli bir ortamın sağlandığı düşüncesidir (1,8). H<sub>2</sub>RA'leri, parietal hücrenin bazolateral membranında bulunan H<sub>2</sub> reseptörlerine selektif ve reversibl bir şekilde bağlanarak histaminin güçlü asid salgılatıcı etkisini inhibe ederler (2). Ayrıca, gastrin-asetilkolin ile uyarılmış asid sekresyonu üzerine histaminin direkt ve sinerjistik etkisini de bloke ederler (9). Son zamanlara kadar 11000'in üzerinde H<sub>2</sub>RA bileşik sentez edilmiş, 250'den fazlası için patent alınmış ve yaklaşık 20 tanesi çeşitli klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (10).

Famotidin ile yapılan değişik araştırmalarda, geceleri 40 mg dozda verildiğinde dört ve sekiz haftalık tedavi ile elde edilen ülser iyileşme oranları sırasıyla %67, %87 (11); %75, %92 (12); %78, %90 (13) bulunmuştur. Hastaların çoğunda ilk birkaç gün içinde, ağrının düzeldiği gözlenmiştir. Simetidin, ranitidin ve famotidin ile yapılan çalışmaların tümü gözden geçirildiğinde, bu ilaçların ülser iyileştirici etkileri arasında anlamlı farklılıklar tesbit edilmemiştir. İki, dört ve sekiz haftalık tedavilerden sonra ortalama ülser iyileşme oranları %51, %78 ve %92'dir (14). Tedavi süresinin uzaması ile, başarı oranlarında da bir artış ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda, dört hafta 40 mg/gece verilen famotidin'in, %76.9 oranında endoskopik olarak ülseri iyileştirdiği, keza aynı oranda da ağrıyı düzelttiği saptanmıştır. Ağrısı tam düzelmeyen üç hastadan ikisinde ağrı hafif olarak hissedilirken, ülseri iyileşmeyenlerden ikisinde de ülser çapında küçülme olmuştur. Famotidin verilen vakalarda tedavi süresinin sekiz haftaya çıkarılması ile, ülser iyileşme oranının %92.3'e çıkması dikkati çekmiştir.

Dragstedt (15), noktural asid sekresyonunun duodenal ülserde en önemli patofizyolojik faktör olduğunu bildirmektedir. Yiyeceklerle kısmen tanımlanan gündüzkü mide asidi, normal gastrik fizyolojinin sürdürülmesinde esastır ve mümkün olduğunca korunmalıdır. Uzun süreli asid inhibisyonunun, midede aşırı bakteriyel gelişim başta olmak üzere neoplastik değişikliğe yol açan durumlara sebep olduğunun anlaşılması; ideal bir antisekretuar ilacın noktural asid sekresyonunu engellemesi ancak gündüz saatlerindeki asid sekresyonunu etkilemesi gerektiği fikrini ortaya çıkarmıştır (16,17). Famotidin ağızdan 40 mg dozunda geceleri alındığı zaman, bir-üç saat sonra pik antisekretuar etkisini gös-

terir ve 12 saat süre ile mide asiditesini azaltır (7). Gitlin ve ark. (18), 384 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 40 mg/gece, 40 mg/sabah-akşam, 20 mg/sabah-akşam dozlarında dört ve sekiz hafta süre ile verilen famotidin'in duodenal ülseri iyileştirici etkilerini karşılaştırmışlardır. Hem hastaların tedaviye uyumunu artırması, hem de ülser iyileştirme oranları arasında bir fark bulunmaması yüzünden, duodenal ülserde famotidin'in geceleri bir kez 40 mg dozunu önermişlerdir.

Famotidin'in istenmeyen etkileri oldukça azdır. "Cytochrome P450" enzim sistemini etkilemediği için, ilaçların metabolizmalarında bir değişikliğe yol açmaz (3). Dihidrotestesteronun androjen reseptörlerine bağlanmasını inhibe etmez. Simetidin ile gözlenen antiandrojenik etkilere (jinekomasti, libido azalması, impotens), famotidin alan hastalarda rastlanmamıştır (19). Famotidin tedavisi sırasında en sık görülen yan etkiler ishal, kabızlık, baş ağrısı ve baş dönmesidir. Nadiren mental konfüzyon gibi çeşitli nörolojik bozukluklar ortaya çıkabilir. Famotidin verilen 6346 hastadan sadece %0.43'ünde yan etkilerin meydana geldiği bildirilmiştir (4). Çalışmamızda, sadece bir hastada halsizlik ve uykuda artış gözlenmiştir.

Duodenitin duodenal ülserli hastalarda hemen daima bulunduğu, aralarındaki ilişkinin kesin olmakla beraber asid-peptik aktivite ve H.pylori ile ilgili olduğu bildirilmektedir (7,20). Ülseri tedavi edilen vakaların bir kısmında duodenal inflamasyonun düzelmesi, duodeniti ülserle bağlı bir olay gibi gösterirken; bazı hastalarda ise sebat etmesi bağımsız bir faktör olabileceğini de düşündürmektedir (21). Çalışmamızda, her iki grubun tümünde duodenal ülserle eşlik eden bir duodenit mevcuttu. Tedaviden sonra famotidin alan hastalardaki grade III duodenitler düzelmiş olmasına rağmen, iki grup arasında duodenitin iyileşme oranları yönünden bir fark yoktu.

Sonuç olarak, geceleri 40 mg verilen famotidin'in duodenal ülserde başarılı sonuçlar veren ve hastalar tarafından iyi tolere edilen bir tedavi şekli olduğu kabul edildi.

## KAYNAKLAR

- Radeinaker JW, Hunt RH. Acid anti-hepatitis. Current research and future developments for peptic ulcer therapy. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25(suppl 175):19-26.
- Freston JW. Overview of medical therapy of peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:121-40.
- Beard RR, Tankanow RM, Nostrand TT. Comparison of famotidine with cimetidine and ranitidine. *Clin Pharm* 1988; 7:271-84.
- Seluncak W. What are the differences between the H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Therap* 1987; 1(suppl 1):493-503.
- Joffe SN, Lee FD, Blumgart LH. Duodenitis. *Clin Gastroenterol* 1978; 7:635-50.
- Misiewicz JJ. What is new in the epidemiology and pathogenesis of peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Therap* 1987; 1(suppl 1):510-7.
- Soll AH. Duodenal ulcer and drug therapy. In: Sleisenger MN, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Volume 1. 4th ed.* W.H. Saunders, Philadelphia 1989, 814-79.
- Wood JR. Duodenal ulcer healing related to control of gastric acidity. *European Conference on Optimal Control of Gastric Acidity. 4 May 1990, Berlin, Abstract Book. p:9-10.*
- Schubert ML, Shamburek RD. Control of acid secretion. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:1-25.
- Dammann IIG, Walter THA, Dreyer M, Dan II, Müller P, Simon B. What are the current possibilities in treating peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Therap* 1987; 1(suppl 1):468-92.
- McCullough AJ. A multicenter, randomized, double-blind study comparing famotidine with ranitidine in the treatment of active duodenal ulcer disease. *Am J Med* 1986; 81(suppl 4B): 17-24.
- Barbara L, Corinaldesi R, Bianchi Porro G, et al. Famotidine in the management of duodenal ulcer: Experience in Italy. *Digestion* 1985; 32(suppl 1):24-31.
- Simon B, Dammann IIG, Jacob G, et al. Famotidine versus ranitidine for the short-term treatment of duodenal ulcer. *Digestion* 1985; 32(suppl 1):32-7.
- Feldman M, Burton MF. Histamine<sub>2</sub>-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases (second of two parts). *N Engl J Med* 1990; 323:1749-55.
- Dragstedt LR. Gastric secretion tests (editorial). *Gastroenterology* 1967; 52(3):587.
- Colin-Jones DO. Acid suppression: How much is needed. *BMJ* 1990; 301:564-5.
- Mann SG. The place of famotidine in anti-ulcer therapy. *Aliment. Pharmacol Therap* 1987; 1(suppl 1) 504-9.
- Gitlin N, McCullough AJ, Smith JL, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of nocturnal and twice-a day famotidine in the treatment of active duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1987; 92:48.
- Feldman M, Burton MF. Histamine<sub>2</sub>-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases (first of two parts). *N Engl J Med* 1990; 323:1672-80.
- Axon AR. Duodenal ulcer: the Willam unmasked. Eradicating *Helicobacter pylori* will cure most patients. *BMJ* 1991; 302:919-21.
- Paolizzi P, Pallone F, Zaccardelli F, Ripoli F, Marcioggiano A, Carratì R. Outcome of ulcer-associated duodenitis after short-term medical treatment. *Dig Dis Sci* 1985; 30(7):624.