

Kısa Süreli (4 Haftalık) Duodenal Ülser Tedavisinde Omeprazole

Dr. S. ÜNAL, Dr. U. KANDİLCİ, Dr. C. TUNCER, Dr. A. GÖRGÜL, Dr. S. ÖZENİRLER,

Özet: Omeprazolün (OMP) duodenal ülser (D.Ü) tedavisinde etkinliğini araştırmak amacıyla, endoskopik olarak D.Ü. saptanan 96 hastada günde 20 mg OMP ile plaseboyu karşılaştıran randomize çift-kör bir çalışma yapıldı. OMP (45 hasta) ve P(51 hafta) grupları demografik özellikler yönünden farklılık göstermiyordu.

OMP ile 2 ve 4 haftada sağlanan endoskopik ülser iyileşmesi sırasıyla %70 ve %90 olup P ile sağlanan %25 ve %36'lık iyileşme oranlarından üstündü ($P<0.01$). OMP ağrının kaybolması yönünden de 2, hem de 4 haftada plasebodan etkiliydi ($P<0.05$). Yan etki gözlenmedi.

Bu çalışma OMP'ün kısa süreli D.Ü. tedavisinde etkin ve güvenilir bir ilaç olduğunu desteklemiştir.

Summary: OMEPRAZOLE IN SHORT TERM TREATMENT OF DUODENAL ULCER

The aim of this study was to investigate the ulcer-healing effect of omeprazole given a dose of 20mg/day for two and four weeks. The study was designed as randomized, double-blind, and placebo controlled. Ninetysix patients with duodenal ulcer were studied, 45 of which were in the omeprazole group and the remaining 51 were in the placebo group. There was no significant difference between the two groups with respect to demographic characteristics.

There was a marked difference in the healing rates of the two groups at both week 2(70% vs 25%) and week 4 (90%vs 36%) ($P<0.01$). Also pain relief had a higher rate in omeprazole group, both at week 2 and week 4. There was no difference with regard to the side effects between the two groups.

This study has supported that omeprazole is an effective and safe agent in the short term treatment of duodenal ulcer.

Anahtar Kelimeler: Duodenal Ülser, Tedavi, Omeprazol.

Key Words: Duodenal ulcer, treatment, omeprazole.

H₂ reseptör antagonistleri (H₂RA) peptik ülser tedavisinde yeni bir çağ başlatmıştır (1). Duodenal ülserde (D.Ü) 4 haftalık H₂RA tedavisi ile 70-90 arasında iyileşme sağlanabilmektedir (2,3,4). H₂RA tedavisine yanıt alınmayan vakalarda tedaviye cevapsızlığın nedenleri tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Fakat, asit sekresyonun kontrol altına alınmasındaki yetersizlik muhtemel nedenlerden biridir (5,6).

Omeprazole (OMP), paryetal hücreden asit sekresyonunu sağlayan son ortak yol olan proton pompasını H⁺,K⁺-ATP az enzimini, asit ortamda, doza bağımlı selektif ve uzun süreli olarak inhibe eden, potent bir antisekretuvar ajandır (7). OMP'ün asit sekresyonu inhibisyonu H₂RA lerine kıyasla daha kuvvetli ve uzun sürelidir (8,9,10). Yapılan çalışmalar günde 20 mg dozda OMP'ün çeşitli H₂RA leri-ne göre daha yüksek oranda ve daha kısa sürede D.Ü. iyileşmesi sağladığını göstermekte-

Gazi Üniversitesi Tıp Fak. Gastroenteroloji Bilim Dalı.

dir (11,12). Bu da asit sekresyonunun OMP ile daha iyi kontrol altına alınabilmesine bağlanmaktadır (12).

Ülkemizde 1990 başında kullanıma sunulan OMP'un kısa süreli (4 haftalık) D.Ü. tedavisindeki etkinliğini ortaya koymak amacı ile, günde 20mgr OMP ile iki ve dört haftada sağlanan klinik ve endoskopik iyileşmeyi plasebo (P) ile kıyashyan randomize, çift kör kontrollü bir çalışma planladık.

MATERYAL ve METOD

Hasta Seçimi: Bizim dalmıza başvuran ve endoskopik olarak 5mm.den büyük D.Ü. sap-tanan, 18 yaşından büyük; klinik ve laboratuvar olarak diğer yönler sağlıklı; antiromatizmal, antikoagulan, antiepileptik vs. ilaçlarla tedavi altında olmayan vakalar seçildi. Daha önce mide ameliyatı geçirenler; birlikte pilor stenozu, gastrik ülser, peptik özofajiti olanlar; son 3 gün içinde üst gastrointestinal kanama geçirenler ve son 15 gün içinde antiülser ilaç (antasipler hariç) kullananlar çalışmaya alınmadı. Kadın hastalardan gebe ve laktasyonda olanlar ve gebelik riski taşıyanlar da çalışma dışı bırakıldı. Seçim kriterine uygun hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, katılmayı kabul edenler çalışmaya alındı.

Çalışma öncesi her vakanın yaş, cins, sigara kullanımı, fizik muayene bulguları; kan sayımı, formül BUN, Creatinin, AST, ALT, Alkalen fosfataz, bilirubin gibi rutin biyokimyasal testleri ve endoskopik bulguları (ülser büyüklüğü, lokalizasyonu, eşlik eden duodenit ve derecesi vb.) hasta takip formlarına kayıt edildi.

Endoskopik Değerlendirme- Çalışma başında, ikinci haftada (13-15. günler arası) ve 4. haftada (27-30. günler arası) hastanın klinik durumunu ve hangi grupta olduğunu bilmeyen iki endoskopist tarafından yapıldı. Ülser büyüklüğü açık biyopsi forsepsi ile ölçüldü. Ülser lokalizasyonu kayıt edildi. Ülserin tam reepitelizasyonu ülser iyileşmesi olarak kabul edildi.

Tedavi Gruplarının Oluşturulması ve Hastaların Takibi- Hastalar önceden belirlenen randomizasyon koduna göre A veya B grubuna alındılar. A grubundaki hastalara ambalajında A,B grubundaki hastalara ise B yazılı benzer ambalajda ve şekilde hazırlanmış kapsüller hangisinin etkin ilaç (OMP) olduğunu bilmeden verildi. Araştırma sonunda ilaç ve plaseboyu hazırlayan firma hangi kodun OMP hangisinin P olduğunu bildirdi. Hastalara her sabah kahvaltıdan sonra bir kapsül almaları önerilerek 20 mg OMP veya plasebo içeren 15'er kapsül verildi. Hergün ilaç alıp almadıklarını, epigastrik ağrı olup olmadığını kaydetmeleri, kontrole gelirken kalan kapsülleri birlikte getirmeleri istendi. Tedavi sırasında sorunları olursa derhal çalışmayı yürüten hekimlerle temas kurmaları önerildi.

İkinci hafta kontrole gelenlerin kalan kapsülleri sayıldı. 3 günden fazla ilaç kullanmayanlar çalışmadan çıkarıldı. Diğerleri klinik, laboratuvar kontrolleri yapıp; çalışmaya devam edilmesini engelleyecek semptom, klinik ve laboratuvar bulgusu olmayanlara kontrol endoskopileri yapıldı. Ülseri iyileşmiş de olsa aynı tedavi ve takip 4. haftaya kadar sürdürüldü. Dördüncü haftada da ikinci haftadaki kriterlerle klinik, laboratuvar ve endoskopik değerlendirme yapıldı. Bu çalışmada hastalara diyet ve antasit önerilmedi.

İstatistik değerlendirme- OMP ve P gruplarının demografik özellikleri Fisher'in Exact testi ve iki örnek t testi ile kıyaslandı.

Ağrıların kaybolma yüzdeleri 14 ve 28. günler için X_2 testi ile karşılaştırıldı. 14. gün ve 28. gün kontrole gelen ve çalışmaya devam edilebilen hastaların sayısı baz alınarak yapıldı.

Endoskopik ülser iyileşmesi Fisher'in Exact testi ile kıyaslandı. Veriler tedaviye başlanan ve tedavinin tamamlanabildiği hasta sayıları baz alınarak 2 şekilde değerlendirildi. Laboratuvar verileri iki yönlü varyans analizi veya eşler için t testi ile analiz edildi. Bütün sonuç-

Tablo I: Tedavi öncesi omeprazole ve plasebo gruplarındaki hastaların Özellikleri.

	Omeprazole Grb.	Plasebo Grb.
Olgu Sayısı	45	51
Cins (Kadın/Erkek)	16/31	18/33
Ortalama Yaş ± Standant Sapma (yıl)	42,3±15,3	43,6±14,1
Sigara içen/içmeyen	25/22	29/22
Ortalama ülser çapı (mm)	8,24	7,6

*Özellikler açısından 2 grup arasında önemli fark yoktu.

Tablo II: Tedavinin başlangıcındaki hasta sayısına göre 2 haftalık tedavi sonrası endoskopik ülser iyileşmesi

	Omeprazole Grubu		Plasebo Grubu	
	n	%	n	%
İyileşen	26	58*	10	20*
İyileşmeyen	11	24	30	59
Takipsiz	8 ^x	18	11 ⁺	21
Toplam	45	100	51	100

*Ülser iyileşmesi yönünden anlamlı fark (p<0.01)

(X) İlk endoskopide 7'inde 5-9 mm, 1'inde 10-15 mm çapında ülser vardı.

(+) İlk endoskopide 10'unda 5-9mm, 1'inde 10-15mm çapında ülser vardı.

lar ortalama ± standart hatasıyla belirtildi, 0.05'ten küçük P değerleri önemli kabul edildi.

SONUÇLAR

Nisan 1990-Ağustos 1991 tarihleri arasında sürdürülen çalışmaya 45'i OMP, 51'i P grubunda olmak üzere 96 hasta katıldı. İki grup, yaş, cins, sigara kullanımı, ülser büyüklüğü yönünden benzerdi (Tablo 1).

Doksanaltı vak'ada 14. gün yapılan kontrole 12 vak'a (%13,5) gelmedi, 7 vaka (%7) 16. günden sonra geldikleri için protokolden çıkartıldı. Toplam 19 hasta (%20) 14. günde protokol dışı kaldı. Bu vakaların 8'i OMP, 11'i P grubundandı iki grup arasında vaka sayısı ve ülserlerin büyüklükleri yönünden farkı saptanamadı (Tablo 2).

İkinci haftada endoskopik ülser iyileşmesi tedaviye başlanan 96 hasta esas alınarak ve

protokol dışında kalan vakalar iyileşmemiş kabul edilerek kıyaslandığında OMP grubunda (%58), P grubuna göre (%20) anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (P<0.01) (Tablo 2). Ondördüncü gün protokolda kalan ve endoskopik kontrolü yapılabilen 77 hastayı esas alarak değerlendirdiğimizde (şekil 1) OMP grubu için %70 P grubu için %25'lik, yine anlamlı fark gösteren ülser iyileşme oranları elde edildi (P<0.01).

Çalışmaya başlanan 96 hastanın %40'ını ve 14. gün kontrole gelen 77 hastanın %75'ini oluşturan 58 vaka 4 haftalık çalışmayı tamamlayabildi. Beşi OMP, 8'i P grubundan 13 vaka kontrole gelmedi; 2 si OMP, 4'ü P grubundan 6 vaka 30. günden sonra geldikleri için protokolden çıkartıldı. Protokol dışı kalan bu 19 vakanın OMP grubundan olan 7 sinde de 14. gün endoskopilerinde ülser iyileşmişti (Tablo 3). Buna karşılık P grubundan olan 12 vakadan sadece birinde ülser iyileşmesi vardı. İki grup arasında takibe gelmeyenlerde ülser insidansı anlamlı fark gösteriyordu (P <0.05). Dördüncü haftada endoskopik ülser iyileşmesi 14. gün endoskopisi yapılan 77 vaka temel alınarak hesaplandığında OMP grubunda (%73) P grubundan (%25) anlamlı ölçüde yüksekti (P 0.01) (Şekil 1). Ondördüncü gün ülseri kaybolan 27 vakaya 28. gün kaybolan 8 vaka ilave edilince OMP grubunda yer alan 45 vakadan 35'inde (%78) 4 haftalık OMP tedavisi ile ülser iyileşmesi sağlanmış oldu. Ondördüncü gün endoskopisi yapılan 37 hasta esas alırsa bu oran 35/37 yani %95'e ulaşıyordu. Buna karşılık P grubunda 14 ve 28. günler arasında ülseri iyileşen hasta bir tanedir. Yukarıdaki oranlar 11/51 (%22) ve 11/40 (%28) olup OMP grubundan anlamlı ölçüde düşüktür (P<0.01).

Klinik semptom olarak epigastrik ağrı ve düzelme olarak da epigastrik ağrının tamamen kaybolması esas alınmıştır. Doksanaltı vakadan 77'si 2. haftaya ve ancak 58 i 4. haftaya kadar izlenebildiği için ağrıyı değerlendirirken 14 ve 28. günlerde ağrı semptomu olan vakaların o değerlendirmedeki hasta sayısına oranı esas alındı (Şekil 2). Ağrı yönünden başlangıçta OMP ve P grupları arasında fark

Tablo III: II Hafta kontrole gelen hasta sayısına göre 4 haftalık tedavi ile endoskopik ülser iyileşmesi

	Omeprazole Grubu		Plasebo Grubu	
	n	%	n	%
İyileşen	26	58*	10	20*
İyileşmeyen	11	24	30	59
Takipsiz	8x	18	11+	21
Toplam	45	100	51	100

*Ülser iyileşmesi yönünden anlamlı fark ($p<0.01$)

(X) Ondördüncü gün endoskopilerinde ülser yoktu.

(+) Ondördüncü gün endoskopilerinde 1 vakada ülser yoktu, 8 vakada 5 mm'den küçük, 5-10 mm arasında ülser vardı.

yoktu. Ondördüncü gün OMP grubunda ağırlı hasta oranı %87 den %27 ye düşerken ($P<0.05$), P grubunda %84 den %70'e düştü ($P>0.10$). Ondördüncü gün ağırlı hasta oranları kıyaslandığında OMP grubunda %27, P grubunda %70 olup fark önemli bulundu ($P<0.05$). Benzer şekilde OMP grubundaki ağırlı hasta oranı başlangıçta %87 iken 28. gün %20 ye düşmüştü ($P<0.05$), P grubunda ise başlangıçta göre önemli bir azalma göstermiyordu (%84, %57) ($P>0.10$). Dördüncü haftada OMP grubundaki ağırlı hasta oranı (%20), P grubundakinden (%57) önemli ölçüde düşüktü ($P<0.05$).

Ondördüncü gün ve 28. gün protokolde kalan hastalar arasında ilacı muntazam kullanmayan ve günlük kayıt tutmayan yoktu. Hiçbir hastamızda ilacın kesilmesini gerektirecek ciddi bir yan etki, klinik hastalık ve laboratuvar değerlerinde bozukluk gözlenmedi. Baş ağrısı, bulantı, diyare gibi tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen ve kendiliğinden düzelen semptomlar OMP grubunda 3, P grubunda 4 vakada kaydedildi. İki grup arasında bu yönden fark görülmedi ($P>0.20$).

TARTIŞMA

OMP'ün 20 mg dozda iki ve dört haftada sağladığı D.Ü. iyileşmesini P ile kıyaslayan randomize, çift kör klinik ve endoskopik çalışmamız OMP'ün P ya kıyasla D.Ü iyileşmesini hem klinik hem de endoskopik olarak önemli

ölçüde artırdığını ortaya koymuştur.

Yirmisekiz günlük çalışma sonunda ancak %60 vaka ile çalışmayı tamamlayabilmemiz esas olarak vakaların kontrole gelmeyişiinden kaynaklanmıştır. Bu ülkemizde yürütülen klinik çalışmalarda cesaret kırıcı bir durumdur. Dış kaynaklı literatürde bu derece yüksek kontrole gelmeyen hasta oranı yoktur (11,15,16,17,18).

OMP'ün artan dozlarında asit inhibisyonu ve buna bağlı olarak ülser iyileşmesi daha kolay olabilir de (12), yüksek dozların ancak refrakter vakalarda kullanılması (13,14,19), 20 mg dozun optimal olduğu kanaati yaygındır (6,14). Bu nedenle 20 mg/gün dozunü tercih ettik.

OMP'ü P veya H₂RA ile kıyaslayan çeşitli çalışmalarda 2 haftalık ülser iyileşmesi %58-83 arasında değişmektedir (15,16,17,20). Sadece Graham bu oranı %41 bulmuştur (11). Çalışmamızda 2 haftalık iyileşme oranı çalışmaya başlanan hastalar baz alındığında (%58), ikinci hafta protokolde kalan vakalara göre değerlendirildiğinde %70 dir. Bu literatürle uyumludur. 4 haftalık ülser iyileşmesi aynı çalışmalarda %84-100 arasındadır. (15,16,17,20). Ondördüncü günkü hasta sayısına göre %73,28. günkü hasta sayısına göre %90 olan 4 haftalık ülser iyileşme oranlarımız, ikinci haftada ülserleri iyileştiği halde dördüncü haftadaki kontrole gelmeyen hastaları da iyileşmiş kabul edersek %95'e ulaşmaktadır. OMP ile elde ettiğimiz ülser iyileşme yüzdeleri literatürle uyumludur. Benzer şekilde P ile sağladığımız iki haftalık (%20-25) ve dört haftalık (%25-36) iyileşme oranlarımızda literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur (12,17).

Çeşitli çalışmalarda klinik semptomların OMP ile P ve H₂RA lara göre daha çabuk düzeldiği ortaya konmuştur (12,16,17,18,20). OMP grubunda başlangıçta %87 olan ağırlı hasta oranı ondördüncü günde %27 ye ve 28. günde %20 ye düştü. Ondört ve yirmisekizinci

günlerde epigastrik ağrılı hasta oranları tedavi öncesine göre önemli ölçüde azalmıştı ($P<0.05$). Buna karşılık P grubunda başlangıçta %84 olan bu oran ondördüncü gün %70'e ve yirmisekizinci günde %57'ye iniyordu. Ondört ve 28. günlerdeki ağrılı hasta oranı başlangıçtakinden anlamlı bir farklılık göstermiyordu ($P>0.10$). Literatürde OMP ile ondördüncü günde %19-44 arasında yirmisekizinci günde %11-29 arasında ağrılı hasta oranları bildirilmektedir (12,17,18,20). Aynı oranlar P için aynı oranlar sırasıyla %75-79 ve %50-52 bildirilmektedir.

rilmektedir. Ağrının kaybolması yönünden her iki gruptaki verilerimizde literatürle uyumludur.

Çalışma sırasında ilacın kesilmesini gerektirecek bir yan etki klinik ve laboratuvar bulgu saptamadık. Bu da OMP'nin en azından dört haftalık ülser tedavisinde emniyetle kullanılabileceğini desteklemektedir (13,14).

Sonuç olarak bu çalışma OMP'nin kısa süreli ülser tedavisinde etkin ve emniyetli bir ajan olduğunu desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Ganellin CR and Parsons EM. Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 236:385-90, 1972.
2. Freston JW. Overview of medical therapy of peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 19:121-40, 1990.
3. Soll AH. Duodenal ulcer and drug therapy. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal Disease, Volume I, Fourth ed.* W.B Saunders. Philadelphia, 814-79, 1989.
4. Simon B, Dammann HG, Jacob G, et al. Famotidine versus ranitidine for the short-term treatment of duodenal ulcer. *Digestion* 32(Suppl.1): 32-7, 1985.
5. Wormsley K.G. Duodenal ulcers which do not heal rapidly. *B. Med. J.* 289: 1095, 1989.
6. Jones DB, Howden CW, Burget DW, et al. Acid suppression in duodenal ulcer: A meta-analysis to define optimal dosing with anti-secretory drugs. *Gut* 28; 1120-1127, 1987.
7. Wallmark B, Brandstöm A, Larsson H. Evidence for acid-induced transformation of omeprazole into an active inhibitor of (H⁺,K⁺) ATPase within the parietal cell. *Biochim Biophys Acta* 778:549-58, 1984.
8. Berglindh T, Sachs G, Emerging strategies in ulcer therapy. Pumps and receptors. *Scand J. Gastroenterol*, 20 (Suppl. 108): 7-14, 1985.
9. Lint T, Cederberg C, Ekenved G, et al. Effect of omeprazole-a gastric proton pump inhibitor-on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut* 24: 270-6, 1983.
10. Fellenius E, Berglingah T, Sachs G et al. Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H⁺-K⁺) ATPase. *Nature* 290:159-61, 1981.
11. Graham DY, Mc Cullough A, Sklar Metal, Omeprazole versus placebo in duodenal ulcer healing-The United States Experience. *Dig. Disease Sci* (35): 66-72. 1990.
12. Chiverton SG, Hunt RH. Relationship between inhibition of acid secretion and healing of peptic ulcer, *Scan J. Gastroenterol.* 24 (suppl 166): 43-47, 1989.
13. Nelis GF. Safety Profile of Omeprazole, *Digestion* 44 (Suppl. 1): 68-76, 1989.
14. Clissold SP, Campoli-Richards DM, Omeprazole, *Drugs* 32(1): 15-47, 1986.
15. Lee FI, Colin-Jones DG, Golding PL et al. Double blind comparative study of omeprazole and ranitidine in patients with duodenal or gastric ulcer: A multicentre trial. *Gut* (31): 653-656, 1990.
16. Lauretsen K, Rüne MD, Bytzer P, et al. Effect of omeprazole and cimetidine on duodenal ulcer, *N Eng JM* 312:958-61, 1985.
17. Mc Farland RJ, Bateson MC, Green JRB et al. Omeprazole provides quicker symptom relief and duodenal ulcer healing than ranitidine. *Gastroenterol*, (98): 278-283, 1990.
18. Marks IN, Winter TA, Wright JP et al. Omeprazole and ranitidine in duodenal ulcer healing, *SAMJ* 74 (Suppl.) 54-56, 1988.
19. Bardhan KD, Naesdal J, Bianchi Porro G et al. Treatment of refractory peptic ulcer with Omeprazole of Continued H₂ receptor antagonists: A controlled clinical trial. *Gut* 32, 435-438, 1991.
20. Delchier J. C. Isal JP, Eriksson S and Soule JC. Double blind multicentre comparison of omeprazole 20 mg daily versus ranitidine 150 mg twice daily in the treatment of cimetidine and ranitidine resistant duodenal ulcers. *Gut* 30: 1173-1178, 1989.