

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

РАНІТИДИН ЄВРО

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг або по 300 мг
(МНН – ранітидин)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Виразкова хвороба шлунку (ВХШ) найчастіше асоціюється з інфекцією *Helicobacter pylori* та застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Лікування інфекції *H. pylori* значно покращилося за останні роки; однак призначення АСК та НПЗП за той самий період зросло. Річні показники захворюваності на ВХШ становили 0,10-0,19% для діагностованої лікарем ВХШ та 0,03-0,17% на основі даних госпіталізації. Річна поширеність на основі діагнозу лікаря становила 0,12-1,50%, а на основі даних госпіталізації – 0,10-0,19%. Більшість досліджень повідомляли про зниження захворюваності або поширеності ВХШ з часом. Виразкова хвороба залишається поширеним станом, хоча зареєстровані показники захворюваності та поширеності зменшуються. Це зниження може бути пов'язане зі зменшенням ВХШ, асоційованої з *H. pylori*. (Sung JJ, 2009)

Виразкова хвороба (ВХШ) є важливою причиною захворюваності та витрат на охорону здоров'я; оцінки витрат, пов'язаних з втратою роботи, госпіталізацією та амбулаторним лікуванням (за винятком витрат на ліки), становлять 5,65 мільярда доларів на рік у Сполучених Штатах. (Am J Gastroenterol. 1997)

Часові тенденції в епідеміології виразкової хвороби (ВХШ) відображають складну, багатофакторну етіологію. Виразки були рідкісними до 1800-х років. Патологія виразок шлунку (ВХШ) була вперше описана в 1835 році; наприкінці 1800-х років поширеною формою були ВШ у молодих жінок. Виразки дванадцятипалої кишки (ВДК) були рідкісними приблизно до 1900 року, а потім стали поширеним захворюванням протягом першої половини 20-го століття. Однак у розвинених країнах смертність від виразкової хвороби різко знизилася для когорт народжених після початку 20-го століття. (Gastroenterology. 2007)

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Ранітидин, антагоніст гістамінових H₂-рецепторів, зараз добре зарекомендував себе як потужний інгібітор секреції шлункової кислоти, ефективний у лікуванні та профілактиці уражень шлунково-кишкового тракту, посилених секрецією шлункової кислоти. Терапевтичні випробування, що охопили кілька тисяч пацієнтів з виразковою хворобою, підтверджують, що ранітидин у дозі 300 мг на день, що приймається перорально одноразово або розділеними дозами, є щонайменше таким же ефективним, як циметидин у дозі 800-1000 мг на день, у прискоренні загоєння виразок дванадцятипалої кишки та шлунка. Подібні дози ранітидину, як було показано, полегшують симптоми рефлюкс-езофагіту та виліковують або запобігають пошкодженню шлунково-кишкового тракту, спричиненому ульцерогенними препаратами. Ранітидин у дозі 150 мг на ніч підтримує загоєння виразки в довгостроковій перспективі. Ранітидин також продемонстрував хороші результати в лікуванні синдрому Золлінгера-Еллісона та в профілактиці аспіраційної пневмонії при застосуванні перед операцією та вагітним жінкам на повному терміні. Він також може мати місце в лікуванні гострої кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та в профілактиці стресових виразок у відділенні інтенсивної терапії, хоча ці області потребують подальшого дослідження. Ранітидин безпечно застосовувався у акушерок під час пологів, у дітей, людей похилого віку та пацієнтів з нирковою недостатністю при застосуванні у відповідних дозах. Препарат дуже добре переноситься і лише рідко пов'язаний з серйозними побічними реакціями або клінічно значущими лікарськими взаємодіями. Навіть у високих дозах ранітидин не має антиандроногенної дії. Ранітидин явно порівнянний або перевершує більшість інших противиразкових засобів у лікуванні та профілактиці різноманітних шлунково-кишкових розладів, пов'язаних із секрецією шлункової кислоти. Завдяки сприятливим профілям

ефективності та переносимості ранітидин слід розглядати як засіб першої лінії, коли показано пригнічення секреції шлункової кислоти. (Grant SM, Langtry HD et al, 1989)

Докази ефективності препарату при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі

Порівняти ефективність інгібітора протонної помпи рабепразолу з ефективністю антагоніста H₂-рецепторів ранітидину як терапії за потреби для полегшення симптомів, пов'язаних з неерозивною рефлюксною хворобою (НЕРХ). Це одноцентрове, проспективне, рандомізоване, відкрите дослідження терапії за потреби рабепразолом (група А) проти ранітидину (група В) протягом 4 тижнів. До дослідження були включені вісімдесят три пацієнти, які звернулися до медичного центру Американського університету в Бейруті зі скаргами на персистуючу гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) та нормальними результатами ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Пацієнтам групи А (n = 44) було дозволено приймати рабепразол у максимальній дозі 20 мг двічі на день, тоді як пацієнтам групи В (n = 39) було дозволено приймати ранітидин у максимальній дозі 300 мг двічі на день. Ефективність оцінювали за оцінкою пацієнтами глобального полегшення симптомів, балами за анкетами якості життя (QoL) SF-36, загальною кількістю використаних таблеток та кількістю днів без прийому ліків. Серед 83 пацієнтів, які були включені до дослідження, 76 пацієнтів (40 у групі рабепразолу та 36 у групі ранітидину) завершили 4-тижневе дослідження. Вихідні характеристики були порівнянними в обох групах. Через 4 тижні не було суттєвої різниці в суб'єктивному глобальному полегшенні симптомів між групами рабепразолу та ранітидину (71,4% проти 65,4% відповідно; P = 0,9). Не було виявлено статистично значущих відмінностей між середніми кумулятивними балами за анкетною QoL SF-36 для двох досліджуваних груп (рабепразол 22,40 ± 27,53 проти ранітидину 17,28 ± 37,06; P = 0,582). Не було виявлено суттєвої різниці в середній кількості використаних таблеток (рабепразол 35,70 ± 29,75 проти ранітидину 32,86 ± 26,98; P = 0,66). Також не було виявлено статистично значущої різниці в середній кількості днів без прийому ліків між обома групами. Рабепразол має порівнянну ефективність порівняно з ранітидином при застосуванні за потребою для лікування НЕРХ. Обидва препарати були пов'язані з покращенням якості життя (Kobeissy AA et al, 2012).

У багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні 284 пацієнти з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою були обстежені до, під час та після шести тижнів лікування плацебо або ранітидином (150 мг двічі на день). Рандомізація призвела до двох порівнянних груп пацієнтів. Лікування ранітидином було значно ефективнішим, ніж плацебо, у зменшенні частоти та тяжкості печії як у денний, так і в нічний періоди оцінки. Спостерігалася значна кореляція між покращенням симптомів печії та зменшенням споживання антацидів; отже, пацієнти, які отримували ранітидин, споживали значно менше таблеток антациду. Серед пацієнтів з ендоскопічним езофагітом на початку дослідження загальна зміна ендоскопічної класифікації після шести тижнів терапії була значно кращою для пацієнтів, які отримували ранітидин. У групі, яка отримувала ранітидин, було менше ознак ерозій та виразок, а також краще загоєння. Не було виявлено відмінностей між групами щодо змін чутливості слизової оболонки стравоходу до перфузії кислотою або змін у гістологічному класифікації біопсій слизової оболонки стравоходу. Профіль безпеки ранітидину був подібним до профілю попередніх досліджень. Ми робимо висновок, що у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою терапія ранітидином у дозі 150 мг двічі на день помітно зменшила симптоми печії при рефлюксній хворобі та значно покращила ендоскопічний вигляд слизової оболонки стравоходу. (Sontag S, Robinson M et al, 1987)

Ранітидин, антагоніст гістамінових H₂-рецепторів, зараз добре зарекомендував себе як потужний інгібітор секреції шлункової кислоти, ефективний у лікуванні та профілактиці уражень шлунково-кишкового тракту, посиленних секрецією шлункової кислоти. Терапевтичні випробування, що охопили кілька тисяч пацієнтів з виразковою хворобою, підтверджують, що ранітидин у дозі 300 мг на день, що приймається перорально одноразово або розділеними дозами, є щонайменше таким же ефективним, як циметидин у дозі 800-1000 мг на день, у прискоренні загоєння виразок дванадцятипалої кишки та шлунка. Подібні дози ранітидину, як було показано, полегшують симптоми рефлюкс-езофагіту та виліковують або запобігають пошкодженню шлунково-кишкового тракту, спричиненому ульцерогенними препаратами.

Ранітидин у дозі 150 мг на ніч підтримує загоснення виразки в довгостроковій перспективі. Ранітидин також продемонстрував хороші результати в лікуванні синдрому Золлінгера-Еллісона та в профілактиці аспіраційної пневмонії при застосуванні перед операцією та вагітним жінкам на повному терміні. Він також може мати місце в лікуванні гострої кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та в профілактиці стресових виразок у відділенні інтенсивної терапії, хоча ці області потребують подальшого дослідження. Ранітидин безпечно застосовувався у акушерок під час пологів, у дітей, людей похилого віку та пацієнтів з нирковою недостатністю при застосуванні у відповідних дозах. Препарат дуже добре переноситься і лише рідко пов'язаний з серйозними побічними реакціями або клінічно значущими лікарськими взаємодіями. Навіть у високих дозах ранітидин не має антиандроногенної дії. Ранітидин явно порівнянний або перевершує більшість інших противиразкових засобів у лікуванні та профілактиці різноманітних шлунково-кишкових розладів, пов'язаних із секрецією шлункової кислоти. Завдяки сприятливим профілям ефективності та переносимості ранітидин слід розглядати як засіб першої лінії, коли показано пригнічення секреції шлункової кислоти. (Grant SM1, Langtry HD et al, 1989)

Антагоністи гістамінових рецепторів H₂, циметидин та ранітидин, порівнювали за їхньою здатністю контролювати секрецію кислоти на короткостроковій та довгостроковій основі у 13 пацієнтів з розладами шлункової гіперсекреції. Швидкість початку дії між двома препаратами не відрізнялася. Дія обох препаратів посилювалася антихолінергічним засобом, і існувала тісна кореляція між добовою підтримуючою дозою кожного препарату, необхідною для контролю секреції кислоти. Однак ранітидин був утричі потужнішим за циметидин, і в жодного пацієнта чоловічої статі не розвинулися зміни молочних залоз або імпотенція під час прийому ранітидину. Лікування високими дозами ранітидину протягом 6-25 місяців не було пов'язане з печінковою або гематологічною токсичністю або змінами рівня гастрину в сироватці крові, але було пов'язане зі значно нижчим рівнем креатиніну в сироватці крові, ніж той, що спостерігається при терапії циметидином. Ці дослідження показують, що ранітидин може адекватно пригнічувати секрецію кислоти у пацієнтів з розладами шлункової гіперсекреції, є безпечним у високих дозах, не викликає антиандроногенних побічних ефектів, які часто спостерігаються при високих дозах циметидину, і є втричі потужнішим за циметидин. Пацієнти, які мають відносну стійкість до циметидину, матимуть пропорційну стійкість і до ранітидину. (Мартін Дж. Коллен, 1984)

Аспірація шлункового вмісту може сприяти розвитку легеневих ускладнень після торакотомії. Частота гастроєзофагеального рефлюксу (ГЕР) та аспірації трахеальної кислоти у пацієнтів, які перенесли торакотомію в латеральному положенні, невідома. Премедикація ранітидином зменшує об'єм шлунка, підвищує рН шлунка та може зменшити ГЕР. Ми використовували зонди для постійного внутрішньопросвітлого моніторингу рН стравоходу та трахеї, щоб дослідити вплив ранітидину на частоту ГЕР та аспірації трахеї у 80 дорослих пацієнтів, які перенесли торакотомію. Дослідження було плацебо-контрольованим, рандомізованим та подвійним сліпим. Пацієнти з високим ризиком ГЕР були виключені з дослідження. Частота кислотного ГЕР у групах плацебо та ранітидину становила 28,2% та 2,5% відповідно (P = 0,006). У деяких пацієнтів лише в групі плацебо спостерігалися множинні епізоди ГЕР. Загальна кількість епізодів ГЕР у групах плацебо та ранітидину становила 16 та 1 відповідно (P = 0,002). Частота аспірації трахеальної кислоти в групах плацебо та ранітидину становила 7,7% та 2,5% відповідно (незначно). Таким чином, пацієнти, які перенесли торакотомію, мають високий ризик розвитку кислотного ГЕР, що може призвести до аспірації трахеальної кислоти у значній мірі. Премедикація ранітидином значно знижує, але не усуває, частоту цього потенційно небезпечного для життя ускладнення. Гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР) та аспірація трахеальної кислоти можуть збільшити захворюваність та смертність у пацієнтів, які перенесли торакотомію. Це рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження демонструє часті випадки як кислотного ГЕР, так і аспірації трахеальної кислоти під час операції, які значно знижуються завдяки премедикації ранітидином (Agnew NM et al, 2002). Визначити, чи є ранітидин, що приймається один або два рази на день, ефективним для полегшення симптомів гастроєзофагеального рефлюксу у вагітних жінок, у яких консервативні заходи виявилися невдалими. Для цього подвійного сліпого, плацебо-контрольованого,

потрійного перехресного дослідження серед пацієнтів нашої акушерської клініки було проведено пошук добровольців з печією, незважаючи на прийом антацидів. Після тижня початкового етапу 20 пацієток були рандомізовані для отримання трьох наступних тижневих режимів: ранітидин 150 мг двічі на день, плацебо вранці та ранітидин 150 мг ввечері або плацебо двічі на день. Щоденні показники в щоденниках симптомів, загальні оцінки та кількість прийнятих антацидів порівнювалися серед 18 пацієток, які завершили дослідження. Двічі на день приймати ранітидин було єдиним режимом, який, як було виявлено, зменшував симптоми печії порівняно з початковим рівнем ($P < 0,001$) або плацебо ($P < 0,01$). Порівняно з ранітидином, що приймався один раз на день, прийом двічі на день спричинив меншу потребу в антацидних таблетках порівняно з плацебо ($P < 0,05$ проти $P > 0,05$) та з вихідним рівнем ($P < 0,001$ проти $P < 0,05$). Середнє зниження тяжкості печії при застосуванні ранітидину двічі на день становило 55,6% порівняно з вихідним рівнем (95% довірчий інтервал [ДІ] 34,8%, 76,5%) та 44,2% порівняно з плацебо (95% ДІ 15,4%, 72,9%). Це дослідження показує ефективність ранітидину 150 мг, що приймався двічі на день, а не один раз на день, для полегшення симптомів гастроєзофагеального рефлюксу під час вагітності (Larson JD et al, 1997).

Пацієнти з діагнозом симптоматичної рефлюксної хвороби були включені до цього порівняльного багатоцентрового дослідження, що проводилося у загальній практиці Великої Британії. Дослідження було розроблено для вивчення симптоматичної відповіді та якості життя цих пацієнтів з ГЕРХ, оскільки вони отримували ранітидин протягом чотиритижневого періоду. Усі пацієнти спочатку отримували ранітидин у дозі 150 мг двічі на день протягом двох тижнів. Подальше лікування призначалося залежно від симптоматичної відповіді: пацієнти, які відповіли на лікування, залишалися на початковій дозі протягом решти двох тижнів дослідження, пацієнтам, які не відповіли на лікування, дозу збільшували до 4 рази на день. Якість життя оцінювали за допомогою короткої анкети SF-36 (SF-36) як до, так і через два та чотири тижні після лікування. Пацієнти з ГЕРХ мали значно гіршу якість життя, ніж репрезентативна вибірка загальної популяції до лікування. Однак лише після чотирьох тижнів лікування ранітидином спостерігалися суттєві покращення у всіх сферах SF-36, настільки, що профіль якості життя пацієнтів з ГЕРХ став дуже схожим на профіль загальної популяції, і суттєвих відмінностей між групами не спостерігалося. (Stacey JH, 1996)

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), яку часто характеризують як печію, є дуже поширеною скаргою, з якою звертаються до сімейних лікарів. Це дослідження є першим великим, проспективним, загальнонаціональним амбулаторним дослідженням у сімейній практиці щодо ефективності антагоніста гістамінових (H_2) рецепторів ранітидину як медикаментозної терапії цього захворювання. Це рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, паралельно-групове, 6-тижневе дослідження було розроблено для оцінки впливу ранітидину на клінічні результати та якість життя пацієнтів з ГЕРХ. До участі в дослідженні входили пацієнти віком від 18 років, які мали принаймні 3-місячну історію терапії печії або печії та щонайменше 4 дні з принаймні одним епізодом печії протягом тижня, що передував візиту до початкового рівня. Вплив на якість життя вимірювали за допомогою інструменту загального стану здоров'я та попередньо валідованої анкети, специфічної для печії. Лікування ранітидином призвело до клінічно та статистично значущого зниження середніх балів болю від печії протягом перших 24 годин ($P < \text{або} = 0,001$) та середньої кількості епізодів печії протягом перших 48 годин ($P < \text{або} = 0,001$). Це зниження зберігалося протягом усього 6-тижневого дослідження, як у денний, так і в нічний час. Порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, пацієнти, які отримували ранітидин, також використовували значно менше доз антацидів ($P < \text{або} = 0,003$). Крім того, загальні оцінки зменшення тяжкості печії, а також клінічного покращення при застосуванні ранітидину як пацієнтами, які отримували ранітидин, так і їхніми лікарями, виявилися вищими, ніж у контрольній групі ($P < \text{або} = 0,001$). Частота побічних ефектів, пов'язаних з ранітидином та плацебо, була низькою та подібною. Пацієнти, які отримували ранітидин, мали сприятливіші бали за загальними показниками стану здоров'я, такими як фізичне функціонування, біль у тілі та життєздатність ($P < 0,05$), а також сприятливіші бали за всіма показниками специфічної анкети щодо печії ($P < 0,05$). Лікування ранітидином 150 мг двічі на день є цінним методом лікування ГЕРХ у типових умовах сімейної практики. Це зменшує частоту та тяжкість симптомів протягом перших 24–48

годин лікування та зменшує потребу в безрецептурних антацидах, одночасно покращуючи якість життя, що вимірюється як за допомогою загального шкали стану здоров'я, так і за допомогою шкали, специфічної для конкретного захворювання. (Rush DR, 1995)

Було проведено 4-тижневе дослідження за участю 354 пацієнтів із симптомами гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) для оцінки впливу ранітидину (у формі шипучих таблеток) на полегшення їхнього стану та якість життя. Усі пацієнти отримували 150 мг двічі на день протягом 2 тижнів, причому ті, хто реагував на лікування, продовжували приймати ту саму дозу протягом наступних 2 тижнів, а пацієнтам, які не реагували на лікування, дозу збільшували до 150 мг один раз на день протягом наступних 2 тижнів. Оцінку якості життя та симптомів проводили через 0, 2 та 4 тижні. Двотижневе лікування ранітидином 150 мг двічі на день було ефективним у контролі симптомів ГЕРХ у 78% пацієнтів. 4-тижневе лікування 150 мг двічі на день або один раз на день контролювало симптоми у 85% пацієнтів. У всіх пацієнтів спостерігалось значне покращення якості життя за всіма показниками протягом періоду дослідження. (Chal KL, 195)

Докази ефективності препарату при синдромі Золлінгера-Еллісона

Десять пацієнтів із синдромом Золлінгера-Еллісона (4 з інтактним шлунком та 6 з попередньою частковою гастректомією) отримували ранітидин (600-1200 мг на день) протягом 2-24 місяців (в середньому 14 місяців). Інгібуючий ефект ранітидину на секрецію кислоти оцінювали шляхом вимірювання виділення кислоти протягом третьої години після одноразового введення препарату у всіх випадках, а також за 24-годинним профілем рН шлунка у 5 пацієнтів. Терапевтичну ефективність оцінювали за клінічними та ендоскопічними критеріями. Ранітидин у різних дозах, залежно від швидкості секреції кислоти, був ефективним у контролі пептичної хвороби та діареї у більшості пацієнтів. Секреторні параметри, що використовувалися в цьому дослідженні, дозволили оцінити інгібуючий ефект ранітидину на секрецію кислоти, щоб вибрати найкращу терапевтичну дозу та вирішити питання про хірургічне лікування у пацієнтів, які не реагують навіть на найвищу дозу. (Vezzadini P, Bonora G et al, 1983)

Ранітидин, антагоніст гістамінових H₂-рецепторів, зараз добре зарекомендував себе як потужний інгібітор секреції шлункової кислоти, ефективний у лікуванні та профілактиці уражень шлунково-кишкового тракту, посилених секрецією шлункової кислоти. Терапевтичні випробування, що охопили кілька тисяч пацієнтів з виразковою хворобою, підтверджують, що ранітидин у дозі 300 мг на день, що приймається перорально одноразово або розділеними дозами, є щонайменше таким же ефективним, як циметидин у дозі 800-1000 мг на день, у прискоренні загоєння виразок дванадцятипалої кишки та шлунка. Подібні дози ранітидину, як було показано, полегшують симптоми рефлюкс-езофагіту та виліковують або запобігають пошкодженню шлунково-кишкового тракту, спричиненому ульцерогенними препаратами. Ранітидин у дозі 150 мг на ніч підтримує загоєння виразки в довгостроковій перспективі. Ранітидин також продемонстрував хороші результати в лікуванні синдрому Золлінгера-Еллісона та в профілактиці аспіраційної пневмонії при застосуванні перед операцією та вагітним жінкам на повному терміні. Він також може мати місце в лікуванні гострої кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та в профілактиці стресових виразок у відділенні інтенсивної терапії, хоча ці області потребують подальшого дослідження. Ранітидин безпечно застосовувався у акушерок під час пологів, у дітей, людей похилого віку та пацієнтів з нирковою недостатністю при застосуванні у відповідних дозах. Препарат дуже добре переноситься і лише рідко пов'язаний з серйозними побічними реакціями або клінічно значущими лікарськими взаємодіями. Навіть у високих дозах ранітидин не має антиандроногенної дії. Ранітидин явно порівнянний або перевершує більшість інших противиразкових засобів у лікуванні та профілактиці різноманітних шлунково-кишкових розладів, пов'язаних із секрецією шлункової кислоти. Завдяки сприятливим профілям ефективності та переносимості ранітидин слід розглядати як засіб першої лінії, коли показано пригнічення секреції шлункової кислоти. (Grant SM1, Langtry HD et al, 1989)

Клінічні та ендоскопічні дані порівнювали з 24-годинними профілями рН у 8 пацієнтів із синдромом Золлінгера-Еллісона (СЗЕ), які протягом послідовних періодів отримували

лікування циметидином або ранітидином. Спостерігалася позитивна кореляція між впливом на рН шлунка та результатом лікування, причому ранітидин виявився більш ефективним. Зниження кислотності шлунка корелювало з рівнем ранітидину в плазмі. У медикаментозному лікуванні пацієнтів із СЗЕ 24-годинний профіль рН, здається, є вимірюванням, яке має цінність у виборі відповідних схем лікування та яке обіцяє покращити наше розуміння неефективності лікування. (Т. Валлот, 1983)

Сто двадцять чотири пацієнти з ідіопатичною гіперсекрецією шлункової кислоти (базальний кислотний вироблення понад 10,0 мекв/год) були проспективно обстежені та лікувані ранітидином двічі на день. П'ятдесят чотири пацієнти (44%) потребували стандартних доз ранітидину 300 мг/добу для адекватного лікування, а інші 70 пацієнтів (56%) потребували підвищених доз ранітидину (в середньому 994 мг/добу, діапазон 600-3000 мг/добу). Середній базальний кислотний вироблення для цих двох груп становив 14,0 та 16,6 мекв/год відповідно, що суттєво не відрізнялося. Тим не менш, існувала значна кореляція між базальним кислотним виробленням та добовою дозою ранітидину, необхідною для терапії ($r = 0,18$, $P = 0,05$). Тривалість терапії ранітидином становила: < 1 рік ($N = 46$), 1 рік ($N = 16$), 2 роки ($N = 19$), 3 роки ($N = 22$), 4 роки ($N = 15$), 5 років ($N = 6$). Лише п'ятьом пацієнтам знадобилося поступове збільшення дози ранітидину протягом періоду лікування, яке включало в середньому 0,5 коригування дози на рік. При застосуванні жодної з цих високих доз ранітидину не спостерігалася побічних ефектів. Ці результати свідчать про те, що, як і при синдромі Золлінгера-Еллісона, ранітидин є ефективною терапією для пацієнтів з ідіопатичною гіперсекрецією шлункової кислоти; однак може знадобитися значно збільшена доза, аж до 3000 мг/день. (Collen MJ, Wirsup JF, 1995)

У деяких пацієнтів інгібітори протонної помпи не скасовують нічну кислотність шлунка, тому може знадобитися додатковий вечірній антисекреторний препарат. У 16 пацієнтів із хронічною печією 24-годинний рН шлунка та стравоходу вимірювали на початку дослідження та знову через шість днів прийому лише 20 мг омепразолу о 8:00, а потім плацебо, 75 мг ранітидину або 20 мг омепразолу о 22:00. Інтегровану кислотність розраховували на основі кумулятивних, зважених за часом середніх концентрацій кислоти (отриманих зі значень рН за кожну секунду). Базова інтегрована кислотність шлунка прогресивно зростала протягом 24 годин, тоді як інтегрована кислотність стравоходу зростала лише до 22:00. Ранковий омепразол майже усунув 24-годинну кислотність стравоходу та значно знизив загальну кислотність шлунка, але не усунув нічну кислотність шлунка. Додавання вечірнього ранітидину або омепразолу майже усунуло нічне підвищення кислотності шлунка. Інтегрована кислотність була чутливішою, ніж $pH < 4$, при оцінці кислотності шлунка та стравоходу, а також їх пригнічення омепразолом та ранітидином. На завершення, інтегрований контроль кислотності надає нову інформацію щодо синергії омепразолу та ранітидину. Додавання низької дози ранітидину допомагає контролювати нічну шлункову кислотність, яка може виникати при звичайному застосуванні омепразолу. Хоча пацієнти з печією в цьому дослідженні мали нічну шлункову кислотність без супутнього нічного стравохідного рефлюксу, інші пацієнти, які мають нічний стравохідний рефлюкс, можуть отримати користь від додавання ранітидину перед сном або іншого шлункового антисекреторного засобу. (Robinson M, 2002)

Докази ефективності препарату при виразковій хворобі шлунку

У цьому дослідженні оцінювали вплив 5-річної підтримуючої програми ранітидином на природний перебіг виразкової хвороби дванадцятипалої кишки як під час лікування, так і після відміни препарату. Були досліджені дві групи пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки. Пацієнти групи А ($n = 40$) приймали ранітидин (150 мг/день) безперервно протягом 5 років; пацієнти групи В ($n = 40$) отримували сезонне 8-тижневе профілактичне лікування ранітидином (300 мг/день) навесні та восени. Планову ендоскопію проводили щороку та при рецидиві симптомів виразки. Після 5-річного дослідження прийом препарату в обох групах було припинено, а пацієнти пройшли ендоскопію через 3, 6, 12 та 18 місяців. Ймовірність рецидиву виразки дванадцятипалої кишки була значно нижчою у пацієнтів, які безперервно отримували ранітидин ($p < 0,001$), а ускладнення виразки були значно меншими у пацієнтів групи А ($p < 0,03$). Протягом 18 місяців спостереження після припинення прийому препарату

лише у 15% (4/26) пацієнтів групи А стався рецидив, тоді як рецидив виразки був діагностований у 84% (26/32) пацієнтів групи В ($p < 0,001$). Ми робимо висновок, що безперервне лікування ранітидином у низьких дозах є кращим за сезонну профілактику через його здатність змінювати природний перебіг виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. (Susi D, 1994)

Дане дослідження було проведено з метою визначення корисності медикаментозної терапії антагоністами H₂-рецепторів для профілактики стравохідної кровотечі та варикозного розширення вен стравоходу у пацієнтів, які пройшли склеротерапію. Згідно з рандомізацією, з 58 пацієнтів 28 отримували, поряд зі звичайною стандартною терапією, ранітидин, а 30 отримували плацебо. Ранітидин у дозі 50 мг вводили внутрішньовенно протягом 3 днів кожні 8 годин, а потім 150 мг ранітидину перорально ввечері протягом одного місяця. Для покращення гемостазу та під час планової склеротерапії як склерозант використовували 1% полідоканол. Під час кожної пункції вводили 2 мл. Ін'єкції були паравазальними та інтравазальними. Після склеротерапії ендоскопічні дослідження проводилися на третій день та через місяць. Некроз відзначався у 42% пацієнтів, а запалення слизової оболонки стравоходу - у 26%. Виразки стравоходу не виникали. Не було виявлено статистично значущої різниці між двома групами щодо віку, співвідношення статей, причини цирозу печінки та класифікації за Чайлдом. Розмір варикозно розширених вен стравоходу не впливав на розвиток змін слизової оболонки стравоходу у кореляції з кількістю склерозанту. Порівняння двох груп пацієнтів, склерозованих з приводу кровотечі та склерозованих планово, не виявило статистично значущої різниці щодо змін слизової оболонки стравоходу. При цьому показанні відмінностей між групами пацієнтів, які отримували ранітидин, та плацебо, не спостерігалось. Можна зробити висновок, що зміни слизової оболонки стравоходу, ймовірно, виникають як наслідок дії склерозанту, його концентрації, кількості та способу застосування. (Pulanić R et al, 1991)

Вплив фамотидину (40 мг), ранітидину (300 мг) та цитрату натрію (30 мл) на рН та об'єм шлунка було досліджено у 114 пацієнтів, які перенесли операцію на верхній частині черевної порожнини. Шлунковий вміст аспірували через багатодірковий зонд одразу після інтубації, в кінці операції та після перебування в палаті відновлення протягом однієї години. Усі три схеми лікування препаратами значно підвищили середнє значення рН шлунка порівняно з контрольною групою. Фамотидин та ранітидин зменшили об'єм шлункового вмісту порівняно з цитратом натрію та контрольною групою. Однак різниця була суттєвою лише у вибірці з палати відновлення (Suojaranta-Ylinen R et al, 1990).

Після загоєння активної виразки дванадцятипалої кишки у відповідь на медикаментозну терапію, рівень рецидивів протягом наступного року є відносно високим. Тому ми включили 140 пацієнтів із загоєними виразками дванадцятипалої кишки до дворічного рандомізованого подвійного сліпого дослідження, яке порівнювало підтримуючу терапію (ранітидин, 150 мг щовечора) з плацебо для профілактики рецидиву виразки дванадцятипалої кишки. Ми проводили ендоскопію щорічно та коли симптоми свідчили про рецидив виразок. Підтвержені рецидивуючі виразки в будь-якій групі лікували протягом чотирьох або восьми тижнів відкритим ранітидином (150 мг двічі на день). Пацієнти, у яких виразки загоїлися протягом восьми тижнів, відновили рандомізоване лікування. Профілактична терапія ранітидином знизила рівень рецидивів виразки з 63 відсотків у групі плацебо до 37 відсотків у групі ранітидину ($P < 0,05$). Лікування ранітидином подовжило медіанний безвиразковий інтервал з одного до двох років ($P < 0,05$). Перші рецидиви виразки були безсимптомними у половині групи ранітидину та у чверті групи плацебо. Профілактична терапія ранітидином також знизила частоту рецидивуючих виразок, які не загоїлися протягом восьми тижнів, кровоточили, були у шлунку або були другою рецидивуючою виразкою протягом шести місяців, з 43 відсотків у групі плацебо до 21 відсотка. Пацієнти, які вживали алкоголь, курили, мали в анамнезі виразкову хворобу або мали рубці чи ерозії дванадцятипалої кишки на момент включення до дослідження, мали найбільший ризик рецидиву та отримали найбільшу користь від профілактичного застосування ранітидину. Ми робимо висновок, що профілактичне лікування ранітидином є ефективним у запобіганні рецидиву виразки дванадцятипалої кишки. (Van Deventer GM et al, 1989)

Кровотеча зі стресової виразки є серйозним ускладненням критичних захворювань і пов'язана зі збільшенням захворюваності та смертності. Для профілактики стресових виразок призначають антациди, блокатори H₂-рецепторів або сукральфат. Хоча блокатори H₂-рецепторів пригнічують секрецію шлункової кислоти, сукральфат, здається, забезпечує захист, не знижуючи її рівень. Пригнічення секреції кислоти підвищує рН шлунка, що сприяє надмірному росту грамнегативних бактерій у шлунку, які колонізують глотку та трахею та збільшують ризик внутрішньолікарняної пневмонії. З цієї причини блокатори H₂-рецепторів здаються недосконалими, хоча вони пропонують адекватну профілактику кровотечі зі стресової виразки. Оскільки сукральфат не підвищує рН шлунка, він забезпечує адекватний захист від надмірного росту грамнегативних бактерій у шлунку, проте його профілактична ефективність не є загально визнаною. Тому ми порівняли блокатор H₂-рецепторів ранітидин із сукральфатом у профілактичному лікуванні кровотечі зі стресової виразки та вивчили частоту позитивних бактеріологічних результатів у крові та бронхіальному секреті двох груп. У рандомізованому дослідженні 84 пацієнти, які перебували у відділенні загальної інтенсивної терапії, отримували або ранітидин (від 6 x 50 до 6 x 100 мг щодня внутрішньовенно), або сукральфат (6 x 1 г через шлунковий зонд або перорально). Обидві групи були порівнянні за віком, основними захворюваннями та факторами, що сприяють розвитку стресових виразок (Laggnér AN et al, 1988).

Мета дослідження – оцінити профілактичний ефект ранітидину 150 мг двічі на день у пацієнтів, яким потрібен один із наступних нестероїдних протизапальних препаратів: напроксен, піроксикам, диклофенак та індометацин. Крім того, вивчалися фактори ризику, щоб допомогти в цільовому призначенні такого лікування для певних груп пацієнтів. Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, рандомізоване, паралельне групове дослідження з ендоскопічними оцінками через 0, 4 та 8 тижнів. Багатоцентрове амбулаторне дослідження у вторинних реферальних центрах у п'яти європейських країнах. ПАЦІЄНТИ – 297 пацієнтів з ревматоїдним артритом або остеоартритом віком понад 18 років без уражень у шлунку та дванадцятипалій кишці на початковому етапі ендоскопії (після одного тижня без прийому нестероїдних протизапальних препаратів). Ті, хто приймав інші протиревматичні засоби, супутні ульцерогенні препарати або лікував виразкову хворобу протягом попередніх 30 днів, були виключені. Вік, стать, захворювання артрити та тип нестероїдного протизапального препарату, що використовувався, були порівнянними в двох групах лікування. Загалом 263 пацієнти завершили дослідження. Ранітидин 150 мг двічі на день або плацебо (плюс обраний нестероїдний протизапальний препарат) призначали протягом п'яти днів після базової ендоскопії протягом двох послідовних періодів по чотири тижні. Парацетамол був дозволений під час дослідження, але не антациди. Пацієнтів виключали з дослідження, якщо під час чотиритижневої ендоскопії або за показаннями виявляли найважчий ступінь пошкодження (включаючи виразку), або при меншому пошкодженні, на розсуд дослідника. Частота виразки шлунка та дванадцятипалої кишки або уражень, або обох. Кумулятивна частота виразки шлунка та дванадцятипалої кишки через вісім тижнів становила 10,3% (27/263); у 2 зі 135 (1,5%) пацієнтів у групі ранітидину розвинулася виразка дванадцятипалої кишки порівняно з 10 зі 126 (8%) пацієнтів, які приймали плацебо. Частота виразки шлунка була однаковою (6%) для обох груп через вісім тижнів. Хоча в групі ранітидину через вісім тижнів розвинулася значно менше уражень шлунка. Частота невиразкових уражень дванадцятипалої кишки не суттєво відрізнялася для обох груп у будь-який момент часу. У дванадцяти з 75 (16%) пацієнтів, які приймали піроксикам, розвинулася виразка шлунка, з яких у двох третин була виразка дванадцятипалої кишки. Пацієнти з виразкою шлунка в анамнезі були особливо схильні до рецидивуючої виразки, від якої ранітидин забезпечував певний захист. Ранітидин у дозі 150 мг двічі на день значно знижував частоту виразки дванадцятипалої кишки, але не виразки шлунка, при одночасному призначенні з одним із чотирьох поширених нестероїдних протизапальних препаратів (Ehsanullah RS et al, 1988).

Дев'яносто два пацієнти з виразкою дванадцятипалої кишки, що загоїлася, отримували профілактичне лікування ранітидином по 150 мг на ніч для запобігання рецидиву. Пацієнтів оглядали з інтервалом у 4 місяці для клінічної оцінки та ендоскопії. Вісімдесят два пацієнти завершили дослідження. Через один рік у шістдесяти двох пацієнтів (76%) спостерігалася

ендоскопічна ремісія; у десяти пацієнтів (12%) спостерігався симптоматичний рецидив, а у десяти інших – безсимптомні виразки під час лікування. Клінічно значущих небажаних ефектів, пов'язаних з препаратом, не спостерігалось. Одноразова нічна доза ранітидину 150 мг знижує частоту рецидивів після загоєння виразки дванадцятипалої кишки. (Lee FI, 1984)

У багатоцентровому односліпому дослідженні ранітидин порівнювали з циметидином як профілактичне лікування кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, викликаних стресом, у тяжкохворих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). У дослідженні взяли участь 380 пацієнтів. 192 пацієнти отримували ранітидин 50 мг чотири рази на день у вигляді внутрішньовенного болусу, а потім 150 мг перорально двічі на день. 188 пацієнтів отримували циметидин 400 мг чотири рази на день внутрішньовенно та 1000 мг на день перорально у розділених дозах. У п'яти пацієнтів у групі ранітидину (2,6%) та 12 у групі циметидину (6,4%) розвинулася шлунково-кишкова кровотеча, точно або можливо, через стресові ураження. Ця різниця не була суттєвою. Частота розвитку стресових ерозій або виразок під час дослідження становила 11,8% для групи ранітидину та 18,3% для групи циметидину (різниця несуттєва). Побічними явищами в групі ранітидину були нудота, тахікардія або блювання у 4 пацієнтів. У 5 пацієнтів, які отримували циметидин, розвинувся холестаза, а також у 5 додаткових проблем із центральною нервовою системою. Високий ступінь ефективності обох препаратів значно вигідніше відрізнявся від високої частоти стресових виразок та крововиливів у аналогічних нелікованих групах населення. (Barth HO, 1984)

Профілактичну підтримуючу терапію протягом одного року з використанням ранітидину 150 мг на ніч або плацебо оцінювали у 68 пацієнтів, у яких виразки шлунка або дванадцятипалої кишки раніше загоїлися після терапії ранітидином 150 мг двічі на день або плацебо. Гастроскопію проводили при симптоматичному рецидиві та наприкінці року. У групі виразки дванадцятипалої кишки у семи з 20 спостерігався рецидив на ранітидині порівняно з 15 з 17 пацієнтів на плацебо ($p < 0,001$). У групі виразки шлунка у одного з 15 пацієнтів спостерігався рецидив на ранітидині порівняно з 11 з 16 пацієнтів на плацебо ($p < 0,005$). Протягом періоду дослідження не спостерігалось побічних ефектів від ранітидину. Тому ранітидин у низькодозовій підтримуючій терапії є досить ефективним у профілактиці рецидивів виразок дванадцятипалої кишки та, здається, особливо ефективним у профілактиці рецидивів виразок шлунка принаймні протягом одного року. Оскільки виразки шлунка частіше виникають у пацієнтів старшого віку, у яких часто є медичні протипоказання до хірургічного втручання, підтримуюче лікування може бути доцільним для багатьох таких пацієнтів. (Олстед Е.М., 1983)

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні дані.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобігання
Гіперчутливість	У разі алергії на інші препарати групи блокаторів H ₂ -гістамінових рецепторів можливі алергічні реакції на ранітидин, тому при підвищеній чутливості до інших препаратів цієї групи препарат слід застосовувати з обережністю.	Повідомте лікаря про наявні алергії. Людям не слід приймати Ранітидин, якщо у них алергія на ранітидин або будь-який інший інгредієнт цього препарату.
Лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз або панцитопенія	Зміни в аналізах крові пов'язані з ранітидином.	Зазвичай вони оборотні. Слід контролювати стан пацієнта.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
Ниркова недостатність	Ранітидин виводиться через нирки, тому у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю рівень препарату в плазмі підвищується. Дозу слід скоригувати.
Печінкова недостатність	Ранітидин метаболізується в печінці, його слід застосовувати з обережністю пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки.
Порфірія	Гостра інтермітуюча порфірія, пов'язана із застосуванням ранітидину, була рідкісною та неоднозначною, тому ранітидину слід уникати пацієнтам з цим захворюванням в анамнезі.
Злоякісне новоутворення	Перед початком терапії у пацієнтів з виразкою шлунка та у пацієнтів середнього віку та старше з новими або нещодавно зміненими диспептичними симптомами слід виключити можливість злоякісного новоутворення, оскільки лікування ранітидином може маскувати симптоми раку шлунка.

Відсутня інформація

Відсутня інформація	Що відомо
Застосування під час вагітності	Ранітидин проникає через плаценту, але терапевтичні дози, що вводилися акушеркам під час пологів або кесаревому розтину, не мали жодного негативного впливу на пологи, розродження чи подальший неонатальний перебіг. Як і інші препарати, ранітидин слід застосовувати під час вагітності лише у разі необхідності.
Застосування під час годування груддю	Ранітидин виділяється з грудним молоком людини. Як і інші препарати, ранітидин слід застосовувати під час годування груддю лише у разі необхідності.
Фертильність	Дані щодо ранітидину на фертильність людини відсутні. В окремих дослідженнях на тваринах не було виявлено впливу на фертильність чоловіків та жінок.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів мінімізації ризиків. Усі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, зазначені в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Проблема безпеки непрофесійною/доступною мовою (медичний термін)

Перш ніж отримувати йопамідол, поговоріть зі своїм лікарем або персоналом рентгенологічного відділення/радіологом.

Ви повинні повідомити персонал рентгенологічного відділення, якщо у вас є щось із переліченого:

- будь-який тип захворювання щитовидної залози (наприклад, гіпертиреоз)
- алергія в анамнезі або схильність до розвитку реакцій гіперчутливості (наприклад, якщо у вас сінна лихоманка, астма або екзема)
- проблеми із серцем або кровообігом, оскільки в рідкісних випадках алергічної реакції вона, швидше за все, буде серйозною або летальною.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Відсутній новий план розвитку.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни до Плану управління ризиками з часом.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно