

*PREHLADNÝ REFERÁT***LIEČBA GASTRODUODENÁLNYCH VREDOV VYVOLANÝCH NESTEROIDOVÝMI ANTIFLOGISTIKAMI POMOCOU FAMOTIDÍNU**

I. RYBÁR, J. ROVENSKÝ

FAMOTIDINE IN THE TREATMENT OF GASTRODUODENAL ULCERS INDUCED BY NON-STEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGSVýskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany
Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.**Súhrn**

Retrospektívne sme analyzovali hojenie gastroduodenálnych peptických vredov vyvolaných NSA pomocou H2-antagonistu vyššej generácie — famotidínu v dávke 40 mg denne u 22 chorých s reumatickými chorobami. Liečba NSA nebola prerušená. Po 4 týždňoch sa zhojilo (12/19) 63 % žalúdočných vredov a (6/9) 67 % dvanástnikových vredov. Po 8-týždňovej liečbe (18/19) 95 % žalúdočných vredov a (9/9) 100 % dvanástnikových vredov. V podskupinách chorých liečených glukokortikoidmi a s prítomným *Helicobacter pylori* sa nezaznamenali štatisticky významné odchýlky v hojení. Tolerancia famotidínu u chorých liečených antireumatikami bola optimálna.

Kľúčové slová: peptický vred, gastropatia, nesteroidové antiflogistiká, H2-antagonisty, famotidín.

Summary

A retrospective analysis of the healing of gastroduodenal peptic ulcers induced by non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) by means of H2-antagonist famotidine 40 mg o.d. in 22 patients with rheumatic diseases has been carried out. The NSAID treatment was not interrupted. There were 19 gastric ulcers and 9 duodenal ulcers in 22 patients. Healing rate after 4 weeks of the treatment was 63 % (12/19) in gastric ulcers and 67 % (6/9) in duodenal ulcers. Healing rate after 8 weeks of the treatment was 95 % (18/19) in gastric ulcers and 100 % (9/9) in duodenal ulcers. In subgroups of patients treated with the glucocorticosteroids and in patients with *Helicobacter pylori* infection, no statistically significant differences in the healing have been recorded. Tolerance of famotidine in rheumatic patients was optimal. **Key words:** peptic ulcer, gastropathy, non-steroidal antiinflammatory drug, H2-antagonist, famotidine.

ÚVOD

Nesteroidové antiflogistiká (NSA) sa používajú ako lieky prvej voľby v liečbe artritídy aj v liečbe akútnej bolesti. Mechanizmus ich účinku sa vysvetľuje blokádou syntézy prostaglandínov — mediátorov zapojených do patogenézy artritídy schopných aj senzibilizovať nociceptory. Gastrointestinálne komplikácie patria medzi najčastejšie nežiaduce prejavy pozorované počas liečby pomocou NSA. Medzi nimi dominujú peptické gastroduodenálne vredy, erózie často komplikované krvácaním, alebo perforáciou. Ich vznik sa vysvetľuje kombináciou lokálneho — topického a iritačného účinku NSA so systémovou in-

hibíciou trofických sliznicových prostaglandínov, čím sa oslabujú mechanizmy odolnosti žalúdočnej sliznice (3, 15). Najjednoduchší spôsob liečby uvedených komplikácií predstavuje ukončenie liečby NSA a preliečenie niektorých z obvyklých antiulceróznych preparátov. V prípade aktívnej alebo progredujúcej zápalovej reumatickej choroby však nemožno protizápalovú liečbu u každého pacienta prerušiť bez toho, aby nebol ohrozený ďalším zhoršením kĺbovej funkcie i progresiou extraartikulárnych prejavov. Z uvedeného dôvodu pracoviská so zabezpečenou súhrou medzi reumatológom a gastroenterológom overujú nové možnosti farmakoterapie v liečbe peptických vredov bez prerušenia liečby NSA.

V našej práci sme hodnotili účinok famotidínu — kompetitívneho antagonistu 3. generácie v liečbe žalúdočných a dvanástnikových vredov vyvolaných NSA.

SÚBOR CHORÝCH A METODIKA

Retrospektívne sme analyzovali priebeh hojenia gastroduodenálnych vredov liečených famotidínom u ambulantných aj u hospitalizovaných pacientov Výskumného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch v období 1.1.1997—31.12.1998. Vred sme definovali ako trojrozmernú léziu s priemerom 5 mm a viac. Chorých sme vyšetrovali endoskopicky v úvode, následne po 4, 8 a prípadne 12 týždňoch. Famotidín sme v uvedenom období používali ako liek prvej voľby v jednej dennej dávke 40 mg večer. Do súboru sme zaradili len pacientov, u ktorých liečba NSA pre aktívnu a progredujúcu kĺbovú chorobu musela pokračovať. Zo skupiny sme vyradili chorých s potvrdenou malignitou. Prítomnosť infekcie mikroorganizmom *Helicobacter pylori* sa overovala z biopsie antrálnej sliznice pomocou rýchleho ureázového testu a súčasného mikroskopického vyšetrenia sliznicovej vzorky po farbení podľa Giemsu. Pri štatistickom spracovaní sa použil Fisherov test.

VÝSLEDKY

V období medzi 1.1.1997 a 31.12.1998 sme v endoskopickom pracovisku Výskumného ústavu reumatických chorôb v Piešťanoch vyšetrili 236 nových ambulantných aj hospitalizovaných pacientov. Gastroduodenálne vredy sme zistili u 22 chorých (5 mužov a 17 žien). Ich priemerný vek bol $54,22 \pm 9,23$ roka. Z nich sa liečilo 14 chorých pre reumatoidnú artritídu, 3 pre systémové choroby spojiva — 1 pre systémový lupus, 1 pre dermatomyozitídu a 1 chorý pre Sharpov syndróm, 2 pacienti pre ankylozujúcu spondylitídu, 2 pre osteoartrózu a 1 pre boréliovú artropatiu. Všetci chorí užívali NSA pred vznikom peptického vrodu a v užívaní pokračovali aj počas jeho liečby. Užívali nasledujúce druhy NSA: 12 chorých užívalo jeden druh NSA: 4 pacienti flurbiprofen v dávkach 150—200 mg denne, 6 chorých užívalo diklofenak v dávkach 100—150 mg denne, 3 ibuprofen v dávkach 1200—1600 mg denne, 1 pacient kyselinu acetylosalicylovú v dávke 1500 mg denne, 1 pacient nabumeton v dávke 1000 mg denne a 1 pacient piroxikam v dávke 20 mg denne. Dva druhy NSA súčasne užívalo 5 pacientov — 1 chorý užíval diklofenak s aspirínom, 1 pacient tiaprofen s aspirínom, 1 pacient ibuprofen a indometacín, 1 pacient diklofenak a indometacín, 1 pacient flurbiprofen a indometacín. Súčasne 9 chorých s RA súběžne užívalo glukokortikoidy — 8 chorých prednizón v dennej dávke 2,5—20 mg denne a 1 pacient metylprednizolon v dávke 8 mg denne. Chorí so

zápalovými reumatickými chorobami užívali aj lieky modifikujúce aktivitu artritídy (aurotiomalát, metotrexát, hydroxychlorocín, sulfasalazín, cyklosporín A a cyklofosfamid). Tieto lieky sa zaznamenali u 16 chorých.

Z celkového počtu 22 chorých malo 14 pacientov žalúdočné vredy, 9 dvanástnikový vred (1 pacient mal súčasne žalúdočný aj dvanástnikový vred). Celkovo sme evidovali 19 žalúdočných a 9 dvanástnikových vredov. Prítomnosť mikroorganizmu *Helicobacter pylori* sa potvrdila u 3/14 chorých so žalúdočným vredom (21 %) a u 4/9 chorých s dvanástnikovým vredom (44 %).

Predčasné prerušenie liečby v dôsledku intolerancie famotidínu sa nezaznamenalo u žiadneho pacienta. Z 22 pacientov liečených famotidínom sa v priebehu liečby zaznamenali u dvoch chorých (2 %) hnačky trvajúce v jednom prípade 2 dni a v druhom prípade 4 dni, ktorých súvislosť s podávaním lieku bola možná, nie však jednoznačná. Hnačky sa spontánne upravili a nevedli k predčasnému ukončeniu liečby famotidínom.

Hojenie žalúdočných vredov

Z celkového počtu 19 žalúdočných vredov u 11 pacientov sa v priebehu 4-týždňovej liečby famotidínom v jednej dennej dávke 40 mg večer zhojilo 12/19 vredov (63 %) a po 8 týždňoch liečby 18/19 vredov (95 %). Ostávajúci vredový defekt sa podarilo uzavrieť po 12 týždňoch liečby prechodom na kombináciu omeprazolu 20 mg denne a mizoprostolu 4x200 µg denne.

Hojenie dvanástnikových vredov

Z celkového počtu 9 dvanástnikových vredov u 9 pacientov sa po 4 týždňoch liečby famotidínom 40 mg v jednej dennej dávke večer zhojilo 6/9 vredov (67 %) a po 8 týždňoch liečby 9/9 vredov (100 %).

Hojenie gastroduodenálnych vredov vo vzťahu k prítomnosti mikroorganizmu Helicobacter pylori

Z H.p. pozitívnych gastroduodenálnych vredov sa po 4 týždňoch liečby zhojilo 6/7 vredov (86 %) a po 8 týždňoch 7/7 vredov (100 %). Z gastroduodenálnych vredov, pri ktorých sa nepotvrdila prítomnosť H.p., sa po 4 týždňoch liečby zhojilo 12 z celkového počtu 21 vredov (57 %) ($p=0,364$, n.s.) a po 8 týždňoch 20 vredov z celkového počtu 21 (95 %) ($p=1,0$, n.s.).

Hojenie gastroduodenálnych vredov u chorých liečených glukokortikoidmi popri NSA

Z celkového počtu 9 pacientov liečených glukokortikoidmi sa po 4 týždňoch liečby famotidínom 1x40 mg denne zhojilo 5 z 9 vredov (55 %) a po 8 týždňoch 8 z 9 vredov (89 %). U chorých bez glukokortikoidov sa po 4 týždňoch zhojilo 14 z 19 vredov (74 %) ($p=0,407$, n.s.) a po 8 týždňoch 19 z 19 vredov (100 %) ($p=0,321$, n.s.).

DISKUSIA

Medzi gastrointestinálnymi komplikáciami vyvolanými liečbou NSA dominujú peptické vredy, predovšetkým žalúdočné, ktoré môžu byť často komplikované krvácaním, alebo perforáciou (19). V súčasnosti je známych niekoľko postupov, ako možno znížiť riziko gastrotoxickosti klasických NSA — ako liekov predstavujúcich neselektívne blokátory oboch izoformiem cyklooxygenázy COX-1 a COX-2 (18). Konštitučná izoforma cyklooxygenázy COX-1 zodpovedá za tvorbu fyziologických prostaglandínov plniacich trofické funkcie na úrovni žalúdočnej sliznice, obličkového parenchýmu a v trombocytoch, indukovateľná izoforma cyklooxygenázy COX-2 za tvorbu prostaglandínov zúčastňujúcich sa na patogenéze zápalu a vzniku bolesti (8). Preto jedným zo spôsobov, ako minimalizovať riziko v priebehu protizápalovej liečby, sa ukazuje trend preferujúci liečbu NSA preferenčne, alebo selektívne blokujúcimi COX-2. Riziko nežiaducich gastrointestinálnych prejavov v skupine starších — klasických NSA nemožno úplne odstrániť, ale len podstatne obmedziť. Medzi základné spôsoby prevencie vzniku gastrointestinálnych komplikácií po NSA patrí aplikácia všeobecných bezpečnostných opatrení týkajúcich sa indikácie, výberu aplikačnej formy, voľby terapeutickej dávky i spôsobu monitorovania priebehu liečby. Súčasne treba identifikovať faktory spojené s vyšším rizikom gastrointestinálnych komplikácií (vek vyšší ako 60 rokov, vyššia dávka NSA, užívanie dvoch rôznych perorálne aplikovaných účinných látok, súčasná liečba glukokortikoidmi, antikoagulantami, alebo antiagreganciami a prítomnosť dyspepsie po NSA v minulosti, alebo peptického vredu, či jeho komplikácií (krvácania, perforácie) v anamnéze (5). Ak uvedení pacienti vyžadujú liečbu NSA, považujú sa za rizikových a vyžadujú určitú formu prevencie aplikáciou overených preventívnych postupov.

Zistilo sa, že gastrointestinálnym komplikáciám spojeným s liečbou NSA možno čiastočne predísť súčasnou aplikáciou spolu s niektorými liekmi, ako sú silne antisekretne pôsobiace účinné látky typu inhibítorov protónovej pumpy (omeprazol) a naopak i cytoprotektívne pôsobiace analógy prostaglandínov (mizoprostol), ktoré stimulujú mechanizmy obranyschopnosti žalúdočnej sliznice, predovšetkým sekréciu hlienu, bikarbonátu, úpravu ischémie sliznice a regenerácie epitelových buniek sliznice (14)). Tradičná prevencia antagonistami H2-receptorov nižšieho rádu, ako je cimetidín a ranitidín, ani sukralfátom nespĺnila požadované očakávania.

Antagonisty histamínových receptorov druhého typu sa pokladajú za klasické lieky v terapii vredovej choroby gastroduodéna, ktorých zavedenie do terapeutického arzenálu v priebehu 70. rokov sa odrazilo v podstatnom zlepšení hojivosti dvanástnikových, ako aj žalúdočných vredov, erózií aj krvácania, no udržiavacia terapia s týmito liekmi ukázala, že nedokážu úplne zabrániť relapsu choroby (20).

Použitie antagonistov H2-receptorov v liečbe a prevencii peptických vredov vyvolaných NSA dáva nasledujúce výsledky. Už v minulosti sa potvrdilo, že prvé antagonisy H2-receptorov, ako cimetidín spolu s antacidami, sú v terapii žalúdočných vredov vyvolaných NSA účinnejšie ako samy antacidá, keď hojivosť po 6-týždňovej liečbe cimetidínom 4x300 mg a antacidami s neutralizačnou kapacitou 122 mEq/dávku podávané 7x denne, dosiahla pri cimetidíne 66 % (25/38) a pri samých antacidách 25 % (8/32, $p < 0,01$) (9). Antagonisy H2-receptorov cimetidín aj ranitidín sa overovali v liečbe a prevencii gastrointestinálnych komplikácií vyvolaných NSA. Daviesová a spol. (1986) zistovali hojivosť cimetidínu u chorých s reumatickými chorobami, ktorých liečba NSA pokračovala. Zistili, že v priebehu 6 týždňov sa vyhojilo 46 % (6/13) vredov pri liečbe placebo a 64 % (9/14), pričom rozdiel nebol štatisticky významný (2). Roth a spol. (1987) nezistili preukaznú výhodu použitia cimetidínu oproti placebo v prevencii sliznicových gastroduodenálnych abnormalít u 104 chorých s reumatickými chorobami užívajúcimi NSA, čo vysvetľovali patofyziologickou rozdielnosťou medzi hypersekréciou pri idiopatickom peptickom vrede a znížením obranyschopnosti žalúdočnej sliznice pri NSA-gastropatii (12).

Ani ranitidín antagonista H2-receptorov vyššej generácie ako cimetidín nedokáže poskytnúť ochranu žalúdočnej sliznici proti účinku NSA, dokáže však ochrániť dvanástnikovú sliznicu. Ehsanullah a spol. (1988) v 8-týždňovej dvojitej slepej štúdií skúmali účinok ranitidínu (2x150 mg) a placebo v prevencii NSA-gastroduodenopatie. Incidencia žalúdočných vredov pri oboch spôsoboch liečby bola podobná — po 6 %, incidencia dvanástnikových vredov pri liečbe ranitidínom bola však nižšia (1,5 %) ako pri liečbe placebo (8 %, $p < 0,05$) (4). Výsledky potvrdili Robinson a spol. (1989) s incidenciou žalúdočných vredov pri liečbe ranitidínom (2x150 mg) 12 % a placebo 10 % a s incidenciou dvanástnikových vredov po ranitidíne 0 % a placebo 8 % ($p < 0,05$) (11). V súčasnosti, pokiaľ ide o terapiu NSA indukovaných peptických vredov, sa potvrdila vyššia účinnosť inhibítorov protónovej pumpy (omeprazol) v porovnaní s H2-antagonistami (21).

Antagonisy H2-receptorov nižších generácií ako cimetidín a ranitidín, podobne ako sukralfát zlyhali v ochrane žalúdočnej sliznice pred dlhodobým toxickým účinkom NSA. Ranitidín však potvrdil svoj účinok v dlhobej prevencii dvanástnikových sliznicových afekcií. Uvedený ochranný účinok ranitidínu však nie je účelné využívať v bežnej klinickej praxi, pretože pri liečbe NSA je exponovaná hlavne žalúdočná, prevažne antrálna sliznica a výskyt duodenálnych abnormalít je zriedkavejší (7).

V posledných rokoch však sa publikovalo niekoľko výsledkov zaujímavých štúdií, ktoré poukazujú na možný preventívny účinok novšieho H2-antagonistu vyššej generácie — famotidínu. Famotidín má oproti cimetidínu a ranitidí-

nu silnejší inhibičný účinok na sekréciu vodíkových iónov z parietálnych buniek, ktorý pretrváva dlhšie a umožňuje pohodlné dávkovanie v jednej dennej dávke. Metabolicky neovplyvňuje cytochróm P450, a preto neinterferuje s účinkom liekov používaných v liečbe reumatoidnej artritídy.

Hojenie dvanástnikových vredov pomocou famotidínu môže byť ovplyvnené prítomnosťou niektorých rizikových faktorov. Reynolds (1989) pomocou multivariačnej analýzy sa snažil identifikovať rizikové faktory ovplyvňujúce hojenie dvanástnikových vredov (10). Identifikoval 5 nezávislých rizikových faktorov, ktorých prítomnosť ovplyvňuje hojenie dvanástnikového vredu: konzumácia alkoholu, veľkosť vredu väčšia ako 10 mm v priemere, prejavy krvácania, dvanástnikový vred v osobnej anamnéze a liečba NSA v predchorobí. Hojivosť u 135 pacientov s dvanástnikovými vredmi po liečbe famotidínom v dávke 1x40 mg denne klesala úmerne s počtom rizikových faktorov, veľkosťou vredu a množstvom konzumovaného alkoholu. Famotidín potvrdil svoju vysokú účinnosť pri gastroduodenálnych peptických vredoch bez ohľadu na to, či sa na ich vzniku zúčastňovala hypersekrécia alebo NSA. Bank a spol. (1993) upozornili na potrebu diferenciácie medzi idiopatickými a NSA indukovanými gastroduodenálnymi vredmi, predovšetkým pokiaľ ide o ich hojivosť a trvanie liečby (1). 71 chorých z 85 po sebe nasledujúcich pacientov bolo vyšetrených v 8-týždňovej štúdií sledujúcej účinok famotidínu v dávke 1x40 mg denne pred spaním. Porovnávala sa hojivosť u 48 chorých s peptickým vredom po aspiríne alebo NSA a u 23 chorých s idiopatickým peptickým vredom. Hojivosť v skupine u 71 chorých dosiahla po 8 týždňoch 89 % (63/71), pričom pri vredoch vyvolaných NSA dosiahla 96 % (46/48), čo bolo vyššie v porovnaní s idiopatickými vredmi 74 % (17/23, $p=0,0119$). Väčšina chorých s NSA nepokračovala v aplikácii týchto liekov, len asi 20 % pacientov z tejto skupiny užívalo nízke (antiagregačné) dávky kyseliny acetylosalicylovej v prevencii kardiovaskulárnych chorôb. Naše výsledky s hojivosťou žalúdočných vredov po 8 týždňoch liečby dosahujúcou 95 % a dvanástnikových vredov 100 % odpovedajú uvedeným pozorovaniam iných autorov. Ďalšie štúdie sa týkali liečby a prevencie peptických vredov u chorých, ktorí museli vzhľadom na aktívnu kĺbovú chorobu pokračovať v liečbe NSA. Taha a spol. (1996) potvrdili, že famotidín vo vysokých dávkach znižuje incidenciu žalúdočných aj dvanástnikových vredov napriek pokračujúcej liečbe NSA (16). Sledovali 285 chorých s reumatoidnou artritídou a osteoartrózou. Časť chorých užívala placebo, ďalší famotidín 2x20 mg denne, alebo famotidín 2x40 mg denne. Endoskopické kontroly sa robili po 4, 12 a 24 týždňoch. V skupine sa zaznamenal výskyt žalúdočných vredov vyšší ako dvanástnikových vredov. Kumulatívna incidencia žalúdočných vredov predstavovala v skupine s placebom 20 %, s famotidínom 2x20 mg 13 % ($p=0,24$ n.s.) a s famotidínom 2x40 mg 8 %

($p=0,03$). Kumulatívna incidencia dvanástnikových vredov predstavovala po 24 týždňoch v skupine s placebom 13 %, famotidínom 2x20 mg 4 % ($p=0,04$) a s famotidínom 2x40 mg 2 % ($p=0,01$). Hudson a spol. (1997) potvrdili účinok vysokých dávok famotidínu v prevencii NSA indukovaných peptických vredov (6). Vyšetřovali 104 chorých s osteoartrózou a reumatoidnou artritídou, ktorí mali endoskopicky potvrdené gastroduodenálne peptické vredy. Z nich 16 zastavilo a 88 pokračovalo v liečbe NSA. Chorí boli randomizovaní, aby užívali famotidín 2x40 mg denne, alebo placebo s kontrolami po 4 a 12 týždňoch liečby. V skupine s NSA dosiahla hojivosť po 12 týždňoch 89 % a v skupine chorých, ktorí prestali užívať NSA, 100 %. Následne 78 chorých liečených NSA pokračovalo v prevencii famotidínom v nezmenenej dávke 2x40 mg denne ďalšie 3 mesiace po vyliečení gastroduodenálneho vredu. Kumulatívna incidencia relapsu peptického vredu u chorých s placebom bola 53 % a v skupine s famotidínom bola znížená na 26 % ($p=0,011$). V našej predchádzajúcej otvorenej klinickej endoskopicky kontrolovanej štúdií sme potvrdili po liečbe famotidínom v dávke 1x40 mg denne preukazné zlepšenie priemerných hodnôt sliznicových indexov nielen v gastroduodenálnej, ale aj pažerákovej sliznici chorých s reumatickými chorobami, ktorí pokračovali v liečbe NSA (13). Priemerná hodnota Lanzovho skóre v žalúdočkovej sliznici sa znížila z $2,10\pm 0,49$ na $0,63\pm 0,85$ ($p<0,001$), v dvanástniku z $1,80\pm 1,52$ na $0,43\pm 0,82$ ($p<0,001$) a v pažeráku z $0,67\pm 1,06$ na $0,03\pm 0,18$ ($p<0,01$).

Posledné práce potvrdili, že pri vzniku žalúdočných vredov má dôležitú úlohu prítomnosť polymorfonukleárných leukocytov v žalúdočkovej sliznici. Je známe, že topický iritačný účinok NSA sa minimálne uplatňuje u neutropenických zvierat. Taha a spol. (1999) sledovali u pacientov dlhodobo liečených NSA vývoj peptických vredov za prítomnosti, prípadne chýbaní neutrofilov v žalúdočkovej sliznici (17). Ako prevenciu súčasne s NSA pacienti užívali famotidín 40 mg, 20 mg alebo placebo. Prítomnosť neutrofilov v žalúdočkovej sliznici korelovala s prítomnosťou mikroorganizmu *Helicobacter pylori*. Po 24 týždňoch liečby u 43 chorých bez neutrofilov v žalúdočkovej sliznici vznikol vred u 7,7 % (1/14) liečených placebom, 12,5 % (2/16) famotidínom 20 mg/deň a u žiadneho pacienta (0/13) famotidínom 40 mg/deň. Zo 77 chorých s polymorfonukleárnymi leukocytmi sa vyvinul peptický vred u 47,4 % chorých (3/26) liečených placebom, 12,6 % (3/26) famotidínom 20 mg a 13 % (3/23) famotidínom 40 mg. Autori poukázali na ochranný účinok famotidínu v porovnaní s placebom, ktorý bol výraznejší u chorých bez *Helicobacter pylori*. Súčasne upozornili na možnosť eradikácie H.p. v prevencii peptických vredov vyvolaných NSA. V našej štúdií sme pozorovali vyšší podiel zhojených vredov v skupine chorých s prítomným *Helicobacter pylori*, ktorý však nebol štatisticky významný ($p=0,364$). Podobne v skupine liečenej glukokortikoidmi bol

podiel vyliečených gastroduodenálnych vredov nižší ako u pacientov bez týchto liekov, štatisticky významný rozdiel sa však nezistil ani po 4 týždňoch ($p=0,407$), ani po 8 týždňoch ($p=0,321$). Pri interpretácii týchto údajov však treba uvažovať aj o podieli pomerne nízkeho počtu chorých v jednotlivých podskupinách.

Naše súčasné poznatky dokazujú, že famotidín — kompetitívny antagonist H₂-receptorov vyššej generácie sa môže s úspechom využiť v terapii žalúdočných aj dvanástnikových vredov vyvolaných NSA.

LITERATÚRA

- Bank, S., Blumstein, M., Greenberg, R.E., Magier, D., Lavin, P.T.:** Efficacy of famotidine in the healing of active benign gastric ulceration: comparison of nonsteroidal anti-inflammatory or aspirin-induced gastric ulcer and idiopathic gastric ulceration. Long Island Jewish Medical Center Acid-Peptic Study Group. *Clin Ther*, 15, 1993, s. 36—45.
- Davies, J., Collins, A.J., Dixon, A.St.J.:** The influence of cimetidine on peptic ulcer in patients with arthritis taking anti-inflammatory drugs. *Brit J Rheumatol*, 25, 1986, s. 54—58.
- Ďuriš, I.:** Patogenéza gastropatie po nesteroidových antireumatikách. *Rheumatológia*, 10, 1996, č. 3, s. 131—135.
- Ehsanullah, R.S.B., Page, M.C., Tildesley, G., Wood, J.R.:** Prevention of gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Controlled trial with ranitidine. *Brit Med J*, 297, 1988, s. 1017—1021.
- Gabriel, S.E., Jaakkimainen, I., Bombardier, C.:** Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a metaanalysis. *Arch Intern Med*, 115, 1991, s. 787—796.
- Hudson, N., Taha, A.S., Russell, R.I., Trye, P., Cottrell, J., Mann, S.G., Swannell, A.J., Sturrock, R.D.:** Famotidine for healing and maintenance in nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal ulceration. *Gastroenterology*, 112, 1997, s. 1817—1822.
- Koch, M., Dezi, A., Ferrario, F., Capurso, L.:** Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury. *Arch Intern Med*, 156, 1996, s. 2321—2332.
- Kriška, M., Fačková, D., Kristová, V., Mičeková, D., Rovenský, J.:** Novšie selektívne inhibitory COX-2 — praktický význam alebo teoretická zaujímavosť. *Slovakofarma Rev*, 7, 1997, č. 3, s. 95—98.
- LoIudice, T.A., Sallem, T., Lang, J.A.:** Cimetidine in the treatment of gastric ulcer induced by steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Amer J Gastroenterol*, 75, 1981, s. 104—110.
- Reynolds, J.C.:** Famotidine therapy for active duodenal ulcers. A multivariate analysis of factors affecting early healing. *Ann Intern Med*, 111, 1989, s. 7—14.
- Robinson, M.G., Griffin, J.W., Bowers, J.:** Effect ranitidine on gastroduodenal damage induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci*, 34, 1989, s. 424—428.
- Roth, S.H., Bennett, R.E., Mitchell, Ch.S., Hartman, R.J.:** Cimetidine therapy in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Arch Intern Med*, 147, 1987, s. 1798—1801.
- Rybár, I., Rovenský, J., Hyrdel, R.:** Famotidín v liečbe gastropatie vyvolanej nesteroidovými antireumatikami. *Vnitř Lék*, 43, 1997, s. 208—210.
- Rybár, I., Rovenský, J., Kriška, M., Masárová, R.:** Súčasné možnosti znižovania gastrotickej nesteroidových antiflogistík. Retrospektívna analýza endoskopicky kontrolovaných štúdií s misoprostolom, drogami a preferenčnými COX-2 inhibítormi. *Rheumatologia*, 12, 1998, č. 4, s. 195—202.
- Schoen, R.T., Vender, R.J.:** Mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Amer J Med*, 86, 1989, s. 449—458.
- Taha, A.S., Hudson, N., Hawkey, C.J., Swannell, A.J., Trye, P.N., Cottrell, J., Mann, S.G., Simon, T.J.:** Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New Engl J Med*, 334, 1996, s. 1435—1439.
- Taha, A.S., Dahill, S., Morran, C., Hudson, N., Hawkey, C.J., Lee, F.D., Sturrock, R.D., Russell, R.I.:** Neutrophils, *Helicobacter pylori*, and nonsteroidal anti-inflammatory drug ulcers. *Gastroenterology*, 116, 1999, s. 254—258.
- Vane, J.R., Botting, R.M.:** Overview — mechanism of action of anti-inflammatory drugs. In: Vane, J., Botting, J., Botting, R. (Eds.): *Improved non-steroid anti-inflammatory drugs. COX-2 enzyme inhibitors*. Dordrecht, Kluwer Academic publishers and William Harwey Press 1996, 248 s.
- Vavrečka, A.:** Komplikácie peptických vredov vyvolaných nesteroidovými antireumatikami. *Rheumatologia*, 10, 1996, č. 3, s. 135—137.
- Vladár, L., Hendrich, F., Katusčák, I., Hyrdel, R.:** Liečba vredovej choroby H₂-antihistaminikami. *Vnitř Lék*, 31, 1985, č. 8, s. 810—812.
- Walan, A., Bader, J.P., Classen, J.:** Effect omeprazole and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *New Engl J Med*, 320, 1989, s. 69—75.

Do redakcie došlo 17.6.1999.

Adresa autora: Doc. MUDr. I. Rybár, Csc., Výskumný ústav reumatických chorôb, Nábřeží I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, Slovensko.