



УДК 616.33-02:615.276.065]-084:579.835.12



ТКАЧ С.М., ОНИЩУК Л.А.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИИ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ

Резюме. С целью уточнения эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* (Hr) инфекции в первичной профилактике НПВП-гастропатий обследовано 39 Hr-инфицированных больных, у которых планировалось назначение нестероидных противовоспалительных препаратов по поводу различных артритов. В I группе нестероидные противовоспалительные препараты назначали после проведения антихеликобактерной терапии, во II группе эрадикация не проводилась, а больным сразу назначали диклофенак. В обеих группах сравнивали частоту возникновения пептических язв через 1 месяц приема диклофенака. В I группе пептические язвы развились у 2 больных (10,5 %), во II группе — у 5 пациентов (26,3 %), то есть в эрадикационной группе они возникали достоверно реже ($\chi^2 = 0,5221$). Сделан вывод, что эрадикация Hr-инфекции может рассматриваться как эффективная стратегия первичной профилактики НПВП-гастропатий.

Ключевые слова: НПВП-гастропатии, эрадикация инфекции *Helicobacter pylori*.

Актуальность проблемы

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее широко применяемых лекарственных средств. Ежедневно их во всем мире употребляют более 30 миллионов людей, причем большая часть (около 40 %) из них находятся в возрасте старше 60 лет [1, 2]. Популярность и широкое применение НПВП объясняются значительным анальгезирующим и противовоспалительным эффектом при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях, а также при болевых синдромах разного генеза [3, 4].

К сожалению, широкое применение НПВП существенно ограничено их побочными эффектами (ПЭ), в первую очередь гастроинтестинальными. Так, по данным разных исследований, примерно у 25–40 % хронических пользователей НПВП возникают эрозии и пептические язвы гастродуоденальной зоны, а у 2–4 % развиваются кровотечения или перфорации, которые у многих больных, особенно пожилых, могут принести больше вреда, чем пользы. Относительный риск развития кровотечения, перфорации и смерти вследствие

НПВП-индуцированных язв, по обобщенным данным нескольких исследований, составляет соответственно 3, 6 и 7,6 [1, 2, 5].

Таким образом, изъязвления и кровотечения, индуцированные приемом НПВП, по-прежнему остаются одной из главных клинических проблем внутренней медицины. Так, например, в США побочные эффекты НПВП являются 15-й по частоте причиной смертности, а в среднем у 30 % пациентов, принимающих НПВП, гастроинтестинальные ПЭ отмечаются даже в отсутствие язвообразования. В Великобритании среди более 18 000 госпитализированных пациентов НПВП были основным классом лекарств, вызывающих ПЭ (у 30 % больных), а НПВП-индуцированные язвы и кровотечения обусловили 61 % смертей, связанных с ПЭ лекарств [6, 7]. В Украине НПВП обуславливают более 40 % всех ПЭ фармакотерапии.

© Ткач С.М., Онищук Л.А., 2015

© «Гастроэнтерология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, возникающие при применении НПВП и аспирина и имеющие характерную клинко-эндоскопическую картину, получили международное название НПВП-гастропатий. Их диагностическими критериями являются хронологическая связь с приемом НПВП, асимптомность/стертость клинической картины, высокий риск манифестации кровотечениями, острые, часто множественные повреждения, преимущественная локализация в антральном отделе желудка, отсутствие воспалительного вала вокруг язв, фолеоларная гиперплазия слизистой оболочки и достаточно быстрое заживление при отмене НПВП.

К общепризнанным факторам риска развития НПВП-гастропатий относят язвенный анамнез (относительный риск (ОР) = 13,5), употребление нескольких НПВП, включая аспирин (ОР = 9,0), прием высоких доз НПВП (ОР = 7,0), прием антикоагулянтов (ОР = 6,4), возраст старше 70 лет (ОР = 5,6), прием глюкокортикостероидов (ОР = 2,2), инфекцию *Helicobacter pylori* (Hр) [8].

Основными стратегиями профилактики НПВП-гастропатий являются: 1) полное прекращение приема НПВП, сопутствующего приема стероидов, антикоагулянтов, дезагрегантов и других гастротоксических средств, отказ от курения, алкоголя, а также соответствующее лечение язв или эрозий ингибиторами протонной помпы (ИПП), при этом эффективность достигает 90 % и более; 2) продолжение приема НПВП, если их отмена невозможна из-за тяжести основного заболевания, замена его селективным ингибитором циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и одновременное лечение язв и/или эрозий ИПП или синтетическими аналогами простагландинов (мизопростол, ребамипид); 3) проведение профилактического лечения ИПП для предупреждения язвообразования во время приема НПВП или селективного ингибитора ЦОГ-2 (рекомендуется при высоком риске НПВП-гастропатий); 4) проведение эрадикации Hр у всех инфицированных больных, у которых планируется длительная терапия НПВП, аспирином или коксибами [9, 10].

Согласно основным положениям Маастрихтского консенсуса IV — 2010, инфекция *Helicobacter pylori* является единственным модифицируемым фактором риска, который снижает вероятность возникновения НПВП-гастропатий. Поэтому всем больным, у которых планируется длительный прием НПВП, коксибов или аспирина, рекомендуется стратегия Test&treat, заключающаяся в диагностике *Helicobacter pylori* и проведении эрадикации у инфицированных больных (уровень доказательств — А, Ib) [11]. Однако до настоящего времени данные доказательной медицины в отношении эффективности эрадикации Hр-инфекции, применяющейся для первичного предупреждения язвообразования у хронических пользователей НПВП, разноречивы [12, 13]. Именно это и обусловило проведение данной работы.

Цель исследования: определить эффективность эрадикационной терапии Hр-инфекции в предупрежде-

нии развития НПВП-индуцированных эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

Материал и методы исследования

С целью достижения цели исследования обследовано 39 больных (20 мужчин, 19 женщин) в возрасте от 34 до 65 лет (средний возраст 46 ± 13 лет), у которых планировалось назначение НПВП по поводу различных артритов (остеоартриты — 24 больных, подагрические артриты — 10 больных, реактивные артриты — 5 больных). По данным анамнеза ни один из больных не страдал ранее пептической язвенной болезнью. Все больные были Hр-инфицированными и не имели каких-либо диспептических жалоб. Диагноз Hр-инфекции устанавливался на основании положительных результатов ^{13}C -мочевинного дыхательного теста, который проводился до назначения эрадикационной терапии и через 4 недели после ее окончания. После установления Hр-инфицирования все больные простым слепым методом были рандомизированы на 2 группы. В I группе (20 больных) сначала назначалась стандартная тройная антихеликобактерная терапия (пантопрозол 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней), а после ее окончания больные получали ретардированную форму диклофенака (100 мг/день) в течение 1 месяца. Во II (контрольной) группе (19 пациентов) эрадикация не проводилась, а больные сразу получали диклофенак. Стандартная эзофагогастродуоденоскопия проводилась у всех больных либо через 1 месяц приема диклофенака, либо при возникновении диспептических язвенноподобных жалоб. В качестве основной конечной точки исследования рассматривали частоту возникновения эрозий или пептических язв гастродуоденальной зоны через 1 месяц приема диклофенака. В качестве вторичных конечных точек рассматривали частоту появления диспептических жалоб на фоне приема диклофенака, а также частоту достижения эрадикации Hр-инфекции. Результаты исследования обработаны с помощью методов вариационной статистики с вычислением критерия χ^2 Пирсона.

Результаты исследования и обсуждение

В I группе курс эрадикационной терапии полностью закончили 19 из 20 больных, у одного больного лечение было прервано из-за развития аллергической реакции, и он в исследование не вошел. Эрадикация Hр-инфекции, подтвержденная при помощи ^{13}C -мочевинного дыхательного теста, была достигнута у 17 из 19 больных (89,5 %). В I группе в течение 1 месяца на фоне приема диклофенака пептические язвы развились у 2 больных (10,5 %), во II группе — у 5 пациентов (26,3 %), причем у 2 больных с язвами желудка они проявились язвенным кровотечением. В I группе развилась 1 дуоденальная язва и 1 язва желудка, во II группе — 3 дуоденальные язвы и 2 язвы желудка. Эрозии гастродуоденальной зоны были зафиксированы у 3 больных I группы (15,8 %) и 8 больных (42,1 %) II группы. Таким

образом, в эрадикационной группе пептические язвы и эрозии гастродуоденальной зоны возникали реже ($\chi^2 = 0,5221$). Следует отметить, что в I группе язвы не развились ни у одного больного, впервые начавшего прием НПВП (10 пациентов), но в то же время развились у 2 из 9 больных (22,2 %), которые перед этим уже принимали НПВП, причем оба больных были в возрасте свыше 60 лет. Диспептические явления на фоне приема диклофенака в I группе также отмечались реже (6 больных — 31,6 %), чем во II группе (10 больных — 52,6 %) ($\chi^2 = 0,6248$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у первичных НПВП-пользователей эрадикация *Hp*-инфекции уменьшала последующий риск развития язв и их осложнений. Наши данные согласуются с данными других ранее проведенных исследований, подтверждающих преимущества эрадикации *Hp*-инфекции при пептических язвах и язвенных кровотечениях у пациентов, длительно принимающих НПВП. Так, в метаанализе Vergara et al., включившем 5 исследований из независимых исследовательских центров, охватывающих 939 пациентов, длительно принимающих НПВП, эрадикация *Hp*-инфекции давала существенные преимущества в предупреждении язв и их осложнений [12]. В группе больных, где проводилась эрадикация, пептические язвы развились в 7,4 % случаев против 13,3 % в контрольной группе (отношение шансов (ОШ) 0,43; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,20–0,93). При этом пациенты, впервые начавшие прием НПВП, показали более значительное снижение частоты образования язв и их осложнений (ОШ 0,26; 95% ДИ 0,14–0,49) по сравнению с пациентами, которые длительно принимали НПВП (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,54–1,72). В 3 рандомизированных клинических исследованиях у первичных НПВП-пользователей было показано, что эрадикация *Hp*-инфекции уменьшала последующий риск развития язв и их осложнений. При этом только в одном из этих исследований изучались пациенты, имевшие в анамнезе диспепсию или пептические язвы. В этом исследовании было показано, что частота эндоскопически выявляемых язв составила 12 % в эрадикационной группе и 34,4 % в группе плацебо (относительный риск 0,65; $P = 0,0026$) [13]. В исследовании, проведенном Labenz et al., показано, что пациенты без предшествующего язвенного анамнеза продемонстрировали более значимое снижение образования язв при проведении эрадикации, приеме ИПП или их сочетании по сравнению с плацебо [14]. При этом достоверных различий между группами больных, где проводилось лечение, не было, что говорит в пользу того, что и эрадикация *Hp*-инфекции, и прием ИПП одинаково эффективны в первичной профилактике по снижению риска язвообразования.

В проведенном нами исследовании установлено, что эрадикация *Hp*-инфекции уменьшала последующий риск развития язв, хотя данные, полученные на сравнительно небольшом количестве больных, не достигали статистической достоверности. Почему имеются различия эффективности эрадикации

Hp-инфекции как профилактической стратегии между первичными и хроническими пользователями НПВП, до конца не ясно. Имеющиеся в этом отношении эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что риск язвенных осложнений при приеме НПВП усиливается в основном в течение первых нескольких месяцев их приема [2]. Считается, что прием НПВП ускоряет развитие язвенных осложнений у *Hp*-инфицированных пациентов, которые склонны к язвообразованию или уже имеют существующие язвы. У таких больных начало приема НПВП приводит к повышению чувствительности к ним и ускоряет развитие язвенных осложнений. Возможно, одним из факторов риска у таких больных является генетическая предрасположенность, в частности полиморфизм изофермента GYP2C19*17, являющийся независимым фактором риска образования пептических язв [15]. Выявление таких чувствительных пациентов на ранних стадиях приема НПВП позволит выделить и группу хронических НПВП-пользователей, которые смогут хорошо переносить НПВП независимо от *Hp*-статуса.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования и современные доказательные данные позволяют сделать вывод, что эрадикация *Hp*-инфекции может рассматриваться как эффективная стратегия первичной профилактики НПВП-гастропатий. К сожалению, достоверность полученных нами результатов пока ограничена небольшим размером выборки. Для уточнения эффективности эрадикации у хронических НПВП-пользователей и получения более достоверных результатов необходимы дальнейшие исследования в этом направлении с участием большего числа пациентов, а также более углубленное изучение факторов риска НПВП-гастропатий.

Список литературы

1. McNamara D. *Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology* / D. McNamara // *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe*. — 2004. — P. 31-36.
2. Singh G. *Epidemiology of NSAID-induced GI complications* / G. Singh, G. Triadafilopoulos // *J. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 26. — P. 24-28.
3. *Of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium* / Case J.P., Baliunas A.J., Block J.A. Lack // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 163. — P. 169-178.
4. *NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors* / Micklewright R., Lane S., Linley W. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 321-332.
5. *Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs* / Hunt R.H., Lanos A., Stichtenoth D.O., Scarpignato C. // *Ann. Med.* — 2009. — 8. — 1-16.
6. *Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with*

knee or hip osteoarthritis / Pincus T., Koch G., Lei H. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63. — P. 931-939.

7. *Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs* / Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., G. Singh // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 1888-1899.

8. *ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use* / Bhatt D.L., Sheiman J., Abraham N.S. [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — 103. — 2890-2907.

9. Scarpignato C. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention* / C. Scarpignato, R.H. Hunt // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2010. — 39. — 433-464.

10. Chan F.K. *NSAID-induced peptic ulcers and Helicobacter pylori infection: implications for patient management* // *Drug. Saf.* — 2005. — Vol. 28. — P. 287-300.

11. Malfertheiner P. *Management of Helicobacter pylori infection — Maastricht IV/Florence Consensus Report* / Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. // *Gut.* — 2012. — Vol. 61. — P. 646-664.

12. *Meta-analysis: role of Helicobacter pylori eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users* / Vergara M., Catalan M., Gisbert J.P. [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 1411-18.

13. *Effect of treatment of Helicobacter pylori on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAID: double-blind, randomised, placebo-controlled trial* / Lai K.C., Lau C.S., Ip W.Y. [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — Vol. 17. — P. 799-805.

14. *Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in Helicobacter pylori-positive patients: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial* / Labenz J., Blum A.L., Bolten W.W. [et al.] // *Gut.* — 2002. — 51. — 329-335.

15. *CYP2C19*17 Gain-of-Function Polymorphism Is Associated With Peptic Ulcer Disease* / Musumba C.O., Jorgensen A., Sutton L. [et al.] // *Clinical pharmacology & Therapeutics.* — 2013. — Vol. 93. — 2. — 195-203.

Получено 30.06.15 ■

Ткач С.М., Онищук Л.А.

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЕРАДИКАЦІЇ ІНФЕКЦІЇ *HELICOBACTER PYLORI* В ПЕРВИННІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ

Резюме. З метою уточнення ефективності ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* (Hp) інфекції в первинній профілактиці НПЗП-гастропатій обстежено 39 Hp-інфікованих хворих, в яких планувалася НПЗП-терапія з приводу різних артритів. У I групі нестероїдні протизапальні препарати призначали після проведення антихелікобактерної терапії, у II групі ерадикація не проводилась, а хворим одразу призначали диклофенак. В обох групах порівнювали частоту виникнення пептичних ви-

разок через 1 місяць прийому диклофенаку. У I групі пептичні виразки виникли в 2 хворих (10,5 %), у II групі — у 5 пацієнтів (26,3 %), тобто в ерадикаційній групі вони виникали вірогідно рідше ($\chi^2 = 0,5221$). Зроблено висновок, що ерадикація Hp-інфекції може розглядатись як ефективна стратегія первинної профілактики НПЗП-гастропатій.

Ключові слова: НПЗП-гастропатії, ерадикація інфекції *Helicobacter pylori*.

Tkach S.M., Onishchuk L.A.

National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

THE EFFICACY OF ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN PRIMARY PREVENTION OF NSAID-INDUCED GASTROPATHY

Summary. With the aim of clarifying the efficacy of eradication therapy for *Helicobacter pylori* (Hp) infection in primary prevention of NSAID-induced gastropathy, we have examined 39 Hp-positive patients, in whom we planned to administer non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for various arthritis. In group I, non-steroidal anti-inflammatory drugs were prescribed after anti-helicobacter therapy, in group II eradication was not carried out, and the patients immediately received diclofenac. In both groups the incidence of peptic ulcers has

been compared in 1 month after receiving diclofenac. In group I, peptic ulcers occurred in 2 patients (10.5 %), in group II — in 5 patients (26.3 %), ie in the group of eradication therapy they occurred significantly less frequently ($\chi^2 = 0.5221$). It is concluded that eradication of Hp-infection can be considered as an effective strategy for primary prevention of NSAID-induced gastropathy.

Key words: NSAID-induced gastropathy, eradication of *Helicobacter pylori* infection.