

УДК: 616.33:579.842.1/.2:616-08:615

## Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* как эффективная стратегия лечения и профилактики НПВП-гастропатий

<sup>1</sup>И.Л. Кляритская, <sup>1</sup>А.П. Балабанцева, <sup>2</sup>В.П. Шипулин

## Eradication of *Helicobacter pylori* infection as an effective strategy of treatment and prevention NSAID-induced gastropathy

I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva, V.P. Shipulin

<sup>1</sup>ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь,

<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

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

**Н**естероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее широко применяемых в медицине препаратов. Ежедневно во всем мире НПВП употребляют около 30 миллионов людей, причем более 40% из них находятся в возрасте старше 60 лет. Широкое применение этих препаратов объясняется их значительным анальгезирующим и противовоспалительным эффектом при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях. У больных с артритами НПВП обеспечивают лучший контроль над болью и лучшие функциональные результаты по сравнению с высокими дозами ацетаминофена, в связи с чем, чаще предпочитают пациентами. Низкие дозы аспирина также широко и рутинно применяются с целью первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярной патологии. Кроме того, появляется все больше данных в пользу того, что НПВП и аспирин могут играть протективную роль в гастроинтестинальной онкологии [2,3].

К сожалению, побочные гастроинтестинальные эффекты НПВП существенно ограничивают их при-

менение. Примерно у 25% лиц, постоянно принимающих НПВП, развиваются пептические язвы, а у 2-4% развиваются кровотечения или перфорации [17]. Эти побочные эффекты имеют еще большее клиническое значение в группе пожилых больных, у которых потенциальный вред приема НПВП может нивелировать их пользу и преимущества. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, возникающие при применении НПВП и аспирина, и имеющие характерную клинико-эндоскопическую картину, получили международное название НПВП-гастропатий.

На сегодняшний день общепризнано, что двумя независимыми факторами повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта являются НПВП и инфекция *Helicobacter pylori* (Нр-инфекция) [8,14,18]. Нр-инфекция, продуцируя цитотоксины, липосахариды и энзимы, запускает воспалитель-

*195006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net*

ный каскад в слизистой оболочке желудка, вызывающий ее повреждение и резко повышающий риск язвообразования. Гастроинтестинальная токсичность НПВП, наоборот, объясняется угнетением защитных факторов слизистой оболочки гастродуоденальной зоны вследствие блокады продукции цитопротективных простаноидов, опосредованных циклооксигеназой 1-го типа (ЦОГ-1), таких как простагландин E2 и простаглицлин. Хотя высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают менее выраженной гастроинтестинальной токсичностью, чем неселективные НПВП, которые угнетают и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, тем не менее, определенный риск при их применении все равно сохраняется [15,16,20].

Взаимоотношения НПВП и Нр-инфекции являются сложными, во многом противоречивыми, и до настоящего времени еще недостаточно изученными. Одним из ключевых практических вопросов при рассмотрении этой проблемы является вопрос о том, снижает ли эрадикация Нр-инфекции у пациентов, длительно принимающих НПВП, риск образования пептических язв и их осложнений. Перед тем как представить основные доказательные данные по этому вопросу, сначала следует рассмотреть ключевые факторы риска развития НПВП-гастропатий, а также некоторые патофизиологические аспекты взаимоотношений между НПВП и Нр-инфекцией.

Принципиальным фактором риска развития НПВП-гастропатий является наличие в анамнезе пептических язв и их осложнений, в первую очередь, язвенных кровотечений. Другие факторы риска включают в себя пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии, применение высоких доз НПВП, параллельное применение таких препаратов, как антитромбоцитарные средства, антикоагулянты или кортикостероиды [12,20].

Последние мета-анализы и систематические обзоры свидетельствуют о том, что Нр-инфицированность также повышают риск НПВП-зависимых гастроинтестинальных осложнений. Так, в мета-анализе Huang et al, включившем 1652 пациента, постоянно принимающих НПВП, было показано, что пептические язвы значительно чаще развивались у Нр-инфицированных пациентов. Если Нр-инфекция и прием НПВП по отдельности увеличивали риск развития язвенных кровотечений соответственно в 1,79 и 4,85 раза, то наличие и Нр-инфекции, и приема НПВП, повышало этот риск в 6,13 раза [8]. Риск-факторы развития верхних гастроинтестинальных осложнений у лиц, длительно принимающих низкие дозы аспирина, изучены хуже, хотя наличие осложненных пептических язв в анамнезе остается первостепенным фактором риска, а Нр-инфекция может играть еще более существенную роль, чем у хронических пользователей НПВП.

Механизмы НПВП- и Нр-индуцированного повреждения слизистой оболочки желудка могут быть как сочетанными, так и отдельными, выражаться в синергетических или антагонистических

взаимоотношениях. Как уже было сказано выше, Нр-опосредованное повреждение слизистой связано с индуцированием воспалительного ответа в слизистой гастродуоденальной зоны. Системные или локальные повреждающие эффекты НПВП связаны с их способностью угнетать синтез простагландинов путем ингибции ЦОГ-1, а также с их прямым повреждающим действием и нейтрофил-опосредованными васкулярными эффектами [16,20]. В случае приема низких доз аспирина имеет место необратимая ингибция ЦОГ-1 и последующий антитромботический эффект, которые отличаются аспирином от других НПВП и объясняют, почему даже его низкие дозы повышают риск кровотечений. Считается, что низкие дозы аспирина менее ulcerогенны, чем другие НПВП и могут вызывать кровотечения уже существующих язв, в частности, вызванных Нр-инфекцией. Именно поэтому Нр-инфекция при применении низких доз аспирина может играть более существенную роль, чем при применении других НПВП.

Тяжесть НПВП-индуцированного повреждения слизистой является рН-зависимой. Нр-инфекция влияет на желудочную секрецию в зависимости от тяжести и фенотипа вызванного ею гастрита. Именно различные фенотипы могут обуславливать противоречивые данные, касающиеся взаимоотношений Нр-инфекции и НПВП. Утверждение, что Нр-инфекция может защищать от НПВП-индуцированных язв, и даже способствовать их заживлению, особенно при глубокой кислотосупрессии вследствие приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) при фундальном гастрите, является спорным. Однако, клинические исследования не показали, что эрадикация Нр-инфекции ухудшает заживление язв у хронических пользователей НПВП. Еще одним утверждением является то, что желудочная адаптация может ослаблять повреждение слизистой при длительном применении НПВП. Считается, что Нр-инфекция ухудшает адаптацию слизистой оболочки желудка к повторному применению НПВП. Способность слизистой желудка противостоять НПВП-индуцированному повреждению может быть восстановлена после эрадикации Нр-инфекции [15,18].

Что касается вопросов лечения и профилактики НПВП-гастропатий, то недавние систематические обзоры и мета-анализы поддерживают преимущества эрадикации Нр-инфекции при пептических язвах и язвенных кровотечениях у пациентов, длительно принимающих НПВП. Так, в недавнем мета-анализе Vergara et al, включившем 5 исследований из независимых исследовательских центров, охватывающих 939 пациентов, длительно принимающих НПВП, эрадикация Нр-инфекции давала существенные преимущества в предупреждении язв и их осложнений [19]. 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-х рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у первичных НПВП-пользователей показано, что эрадикация *Нр*-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 [4] было показано, что частота эндоскопически выявляемых язв составила 12% в эрадикационной группе и 34,4% в группе плацебо (относительный риск 0,65;  $P=0,0026$ ). 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 [9]. При этом достоверных различий между группами больных, где проводилось лечение, не было, что говорит в пользу того, что и эрадикация *Нр*-инфекции, и прием ИПП одинаково эффективны в первичной профилактике по снижению риска язвообразования.

В противоположность этому, в 5 других рандомизированных исследованиях эрадикация *Нр*-инфекция не снижала риск образования язв или возникновения осложнений [6]. Только в одном исследовании изучалась частота повторных кровотечений, тогда как в других исследованиях в качестве суррогатных конечных точек исследовалась частота возникновения гастродуоденальных повреждений [5]. В первом исследовании пациенты после эрадикации получали либо напроксен, либо напроксен в сочетании с ИПП. При этом в течение 6 месяцев повторные кровотечения возникли соответственно у 18,8% и 4,4% больных ( $P = 0,005$ ). В исследовании, проведенном Hawkey et al, пациенты, принимающие НПВП, рандомизировались для получения либо эрадикационной терапии, либо приема омепразола в сочетании с плацебо-антибиотиками, и наблюдались без проведения какой либо противоязвенной терапии в течение 6 мес. Достоверных различий в частоте возникновения диспепсии или образования язв между двумя группами не было [7].

Обобщая современные доказательные исследования, следует сделать вывод, что у первичных НПВП-пользователей эрадикация *Нр*-инфекции может рассматриваться как эффективная стратегия первичной и вторичной профилактики язвообразования. Однако, у хронических пользователей НПВП одна эрадикация *Нр*-инфекции, проводимая для вторичной профилактики образования язв и их осложнений, сама по себе неэффективна, и требует дополнительного применения гастропротективных агентов, таких как ИПП [18].

Доказательств того, что эрадикация *Нр*-

инфекции может быть эффективна для первичного предупреждения язв у хронических НПВП-пользователей, пока недостаточно. Почему имеют такие различия между первичными и хроническими НПВП-пользователями, до конца не понятно. Эпидемиологические исследования постоянно показывают, что риск язвенных осложнений при приеме НПВП усиливается в основном в течение первых нескольких месяцев их приема. Одним из объяснений этого наблюдения является то, что прием НПВП ускоряет развитие язвенных осложнений у *Нр*-инфицированных пациентов, которые склонны к язвообразованию или уже имеют существующие язвы. Начало приема НПВП приводит к повышению чувствительности к ним и ускоряет развитие язвенных осложнений у таких больных. Выявление таких чувствительных пациентов на ранних стадиях приема НПВП позволит выделить и группу хронических НПВП-пользователей, которые смогут хорошо переносить НПВП независимо от *Нр*-статуса. Поэтому преимущества эрадикации *Нр*-инфекции могут быть более очевидными у первичных, чем у хронических НПВП-пользователей.

Данные литературы относительно взаимоотношений *Нр*-инфекции и приема низких доз аспирина как факторов риска верхних гастроинтестинальных осложнений спорны и противоречивы. Недавний систематический обзор по влиянию *Нр*-инфекции на риск язвенных кровотечений у лиц, принимающих низкие дозы аспирина, заключил, что существующих на сегодняшний день доказательств недостаточно, чтобы провести мета-анализ и сделать окончательный вывод. Несколько проведенных больших исследований фокусировались на роли эрадикации *Нр*-инфекции во вторичной профилактике пептических язв и кровотечений. В исследовании типа «случай-контроль», проведенном Lanas et al., *Нр*-инфекция признана независимым фактором риска для язвенных кровотечений (ОШ 4,7; 95% ДИ 2,0-10,0) [11]. В рандомизированном исследовании Chan et al. проверялась гипотеза о том, что эрадикация *Нр*-инфекции и длительное поддерживающее лечение омепразолом эквивалентны по эффективности при вторичной профилактике язвенных кровотечений у лиц, длительно принимающих низкие дозы аспирина [4]. Для этого *Нр*-инфицированные пациенты были рандомизированы для получения либо эрадикационной терапии, либо омепразола, и наблюдались в течение 6 мес. Частота повторных кровотечений за этот срок между двумя группами статистически не отличалась (1,9% против 0,9% соответственно; 95% ДИ 1,0%-3,9%). Эти данные контрастируют с описанным выше исследованием по влиянию напроксена на частоту повторных кровотечений, тем самым, отражая существующие внутренние различия между НПВП и низкими дозами аспирина. Последовательное РКИ, проведенное Lai et al., показало, что эффективность эрадикации у лиц, длительно получающих низкие дозы аспирина, ниже в предупреждении язвенных осложнений,

чем прием лансопризола [10]. Следует отметить, что отмечался высокий уровень реинфекции Нр, так же, как и сопутствующего приема НПВП, среди пациентов, у которых наблюдались повторные кровотечения. Еще в одном большом когортном исследовании 294 Нр-инфицированных пациента с язвенными кровотечениями продолжали принимать низкие дозы аспирина после эрадикации Нр-инфекции. Эта группа сравнивалась с когортой (537 пациентов) лиц среднего риска, принимающих низкие дозы аспирина, но не имеющих язв в анамнезе. Частота язвенных кровотечений между этими двумя когортами достоверно не отличалась. Наоборот, частота кровотечений значительно усиливалась при сопутствующем приеме НПВП, стероидов, антикоагулянтов и других антитромбоцитарных препаратов. Эти данные свидетельствовали о том, что риск повторных язвенных кровотечений у лиц, длительно принимающих низкие дозы аспирина, после успешно проведенной эрадикации низкий, и при отсутствии других факторов риска они не нуждаются в другой противоязвенной профилактике.

Дополнительным фактором в пользу проведения эрадикации Нр-инфекции с целью профилактики и лечения НПВП-гастропатий может выступать экономическая целесообразность. Так, в британском исследовании, основанном на модели Маркова, было показано, что тестирование и лечение Нр-инфекции с/без последующего применения ИПП являются двумя наиболее эффективными в стоимостном отношении стратегиями первичной и вторичной профилактики НПВП-ассоциированных язвенных кровотечений у пациентов в возрасте старше 50 лет, даже если распространенность Нр-инфекции в регионе ниже 5% [14]. Это контрастирует с широко распространенным положением о том, что стратегия «тестировать и лечить Нр» не эффективна в областях с низкой распространенностью Нр-инфекции.

К сожалению, до настоящего времени в рассматриваемой проблеме остаются и области неопределенности. Так, данные относительно эрадикации Нр-инфекции у лиц, принимающих низкие дозы аспирина и имеющих средний риск гастроинтестинальных осложнений, спорные или неопределенные. Нет данных относительно экономической целесообразности стратегии тестирования и лечения Нр-инфекции у лиц, принимающих низкие дозы аспирина. Частота повторных язвенных кровотечений значительно усиливается при сопутствующем приеме НПВП и антикоагулянтов или антитромбоцитарных средств. Хотя на сегодняшний день нет исследований, специфически изучавших преимущества эрадикации Нр-инфекции у таких пациентов, тем не менее, исходя из патофизиологических предпосылок, повреждающие эффекты этих агентов должны способствовать усилению кровотечений из уже имеющихся язв, как Нр-, так и НПВП-индуцированных, в большей степени, чем любые другие ulcerогенные факторы. Поэтому вполне

оправданным кажется проведение эрадикации у таких больных [18].

На сегодняшний день до конца не известно, снижает ли Нр-инфекция риск гастроинтестинальных осложнений у лиц, принимающих ингибиторы ЦОГ-2. Тем не менее, существующие доступные данные, полученные из экспериментальных исследований и исследований, анализирующих эндоскопические и клинические исходы, свидетельствуют об их возможном преимуществе. В связи с этим, в последних Маастрихтских консенсусах рекомендуется проводить эрадикацию Нр-инфекции перед длительным назначением не только обычных НПВП, но и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [13].

Как известно, основной стратегией профилактики и лечения НПВП-гастропатий является применение ИПП. Однако все возрастающее применение ИПП обостряет вопрос относительно их побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий. Обсервационные данные свидетельствуют о том, что длительный прием ИПП может усиливать риск нарушения всасывания железа и витамина В12, пневмоний, кишечных инфекций и синдрома избыточного бактериального роста, Clostridium difficile-ассоциированной диареи и переломов. Обсервационные исследования также предполагают, что некоторые ИПП могут ухудшать метаболизм клопидогреля. Исходя из наличия этих побочных эффектов, любое длительное применение ИПП у больных, принимающих НПВП/низкие дозы аспирина, должно быть индивидуализированным, основанным на соотношении их гастропротективного эффекта и возможных рисков, связанных с побочными эффектами. Наконец, следует помнить о том, что глубокая супрессия кислотообразования при длительном применении ИПП может способствовать прогрессии Нр-индуцированного атрофического гастрита и других предраковых изменений, что может быть предотвращено путем успешной эрадикации Нр-инфекции.

С целью стандартизации наших достижений в применении гастропротективных стратегий у больных, длительно принимающих НПВП, а также низкие дозы аспирина, различными консенсусными группами разработаны рекомендации относительно эрадикации Нр-инфекции и применения гастропротективных средств у таких пациентов.

Так, соответственно клиническим рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологии, все НПВП-пользователи должны быть стратифицированы по их гастроинтестинальному и кардиоваскулярному риску [12]. Все больные, у которых планируется длительное применение НПВП, независимо от их гастроинтестинального риска, должны быть протестированы на наличие Нр-инфекции, и, в случае Нр-позитивности, пролечены (уровень доказательств 2А; доказательства получены из множественных опубликованных хорошо спланированных РКИ, систематических обзоров или мета-анализов). Руководство не дает специфических

рекомендаций, основанных на первичной или вторичной профилактике пептических язв, а также не дает рекомендаций в отношении хронических НПВП-пользователей, для которых доказательства для целесообразности проведения эрадикации *Нр*-инфекции ограничены.

Кроме того, как уже было отмечено выше, в последних Маастрихтских консенсусах рекомендуется проводить эрадикацию *Нр*-инфекции перед длительным назначением не только обычных НПВП, но и селективных ингибиторов ЦОГ-2 [13].

Для пациентов, принимающих низкие дозы аспирина, совместный консенсус Американского колледжа гастроэнтерологии, Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологии рекомендует тестирование и лечение *Нр*-инфекции у тех лиц, которые в анамнезе имеют пептические язвы или их осложнения, в первую очередь – кровотечения [1]. Кроме того, у таких пациентов высокого риска, особенно получающих совместно НПВП или после неудачной эрадикации *Нр*-инфекции, рекомендуется дополнительное длительное применение ИПП, поскольку такая стратегия значительно снижает риск повторных кровотечений. Однако, отдельно подчеркивается, что пока не определено, является ли эрадикация *Нр*-инфекции адекватной стратегией у лиц, длительно получающих низкие дозы аспирина при отсутствии других факторов риска. В других группах пациентов применение ИПП должно основываться на индивидуальном гастроинтестинальном риске.

Таким образом, роль *Нр*-инфекции при НПВП-ассоциированных верхних гастроинтестинальных осложнениях является сложной и комплексной, поэтому следует учитывать достаточно много факторов при принятии решения о том, какие пациенты будут иметь преимущества от тестирования и лечения *Нр*-инфекции и какие пациенты должны в дальнейшем получать гастропротективные агенты. В любом случае решение должно быть индивидуализированным, основанным как на клинических данных, так и на имеющихся доказательных данных литературы, рекомендациях соответствующих консенсусов и стоимости обследования и лечения.

### Литература

1. Bhatt DL, Sheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2890-2907

2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis: VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343: 1520–1528.
3. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med* 2003;163: 169–178.
4. Chan FK, To KF, Wu JC. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcer in patients starting long-term treatment with NSAIDs: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 9-13
5. Chan FK. NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection: implications for patient management. *Drug Saf* 2005;28:287–300.
6. de Leest HT, Steen KS, Lems WF et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not reduce the incidence of gastroduodenal ulcers in patients on long-term NSAID treatment: double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Helicobacter* 2007; 12: 477-85
7. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on NSAIDs: help nsaid study. *Lancet* 1998;352:1016-1021
8. Huang JQ, Sraibhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and NSAIDs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002; 359: 14-22
9. Labenz J, Blum AL, Bolten WW, et al. 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. *Gut* 2002;51:329-335
10. Lai KC, Lau CS, Ip WY et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAID: double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 799-805
11. Lanus A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343: 834–839.
12. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-738
13. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C. Management of *Helicobacter pylori* infection – Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-664
14. McNamara D. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology. In: *The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe*, 2004: 31-36
15. Micklewright R, Lane S, Linley W, et al. Review article: NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17: 321–332.
16. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. 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. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931–939.
17. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J Rheumatol*, 1999, 26:28-24
18. Venerito M, Malfertheiner P. Interaction of *Helicobacter pylori* infection and NSAIDs in gastric and duodenal ulcers. *Helicobacter* 2010;15:239-250
19. Vergara M, Catalan M, Gisbert JP et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1411-18
20. Wolfe MM, Lichtenstein DR., G. Singh. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1888–1899.

## Эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* как эффективная стратегия лечения и профилактики НПВП-гастропатий

*И.Л. Кляритская, А.П. Балабанцева, В.П. Шипулин*

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее широко применяемых в медицине препаратов. Ежедневно во всем мире НПВП употребляют около 30 миллионов людей, причем более 40% из них находятся в возрасте старше 60 лет. Широкое применение этих препаратов объясняется их значительным анальгезирующим и противовоспалительным эффектом при артритах и других острых и хронических костно-мышечных нарушениях. Побочные гастроинтестинальные эффекты НПВП существенно ограничивают их применение. Примерно у 25% лиц, постоянно принимающих НПВП, развиваются пептические язвы, а у 2-4% развиваются кровотечения или перфорации. Эти побочные эффекты имеют еще большее клиническое значение в группе пожилых больных, у которых потенциальный вред приема НПВП может нивелировать их пользу и преимущества. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, возникающие при применении НПВП и аспирина, и имеющие характерную клинико-эндоскопическую картину, получили международное название НПВП-гастропатий. Так, соответственно клиническим рекомендациям Американского колледжа гастроэнтерологии, все НПВП-пользователи должны быть стратифицированы по их гастроинтестинальному и кардиоваскулярному риску. Все больные, у которых планируется длительное применение НПВП, независимо от их гастроинтестинального риска, должны быть протестированы на наличие *Hp*-инфекции, и, в случае *Hp*-позитивности, пролечены (уровень доказательств 2А; доказательства получены из множественных опубликованных хорошо спланированных РКИ, систематических обзоров или мета-анализов). Руководство не дает специфических рекомендаций, основанных на первичной или вторичной профилактике пептических язв, а также не дает рекомендаций в отношении хронических НПВП-пользователей, для которых доказательства для целесообразности проведения эрадикации *Hp*-инфекции ограничены.

Кроме того, как уже было отмечено выше, в последних Маастрихтских консенсусах рекомендуется проводить эрадикацию *Hp*-инфекции перед длительным назначением не только обычных НПВП, но и селективных ингибиторов ЦОГ-2.

Таким образом, роль *Hp*-инфекции при НПВП-ассоциированных верхних гастроинтестинальных осложнениях является сложной и комплексной, поэтому следует учитывать достаточно много факторов при принятии решения о том, какие пациенты будут иметь преимущества от тестирования и лечения *Hp*-инфекции и какие пациенты должны в дальнейшем получать гастропротективные агенты. В любом случае решение должно быть индивидуализированным, основанным как на клинических данных, так и на имеющихся доказательных данных литературы, рекомендациях соответствующих консенсусов и стоимости обследования и лечения.

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

## Ерадикація інфекції *Helicobacter pylori* як ефективна стратегія лікування і профілактики НПЗП-гастропатій

*І.Л. Кляритська, А.П. Балабанцева, В.П. Шипулін*

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одними з найбільш широко застосовуваних у медицині препаратів. Щодня в усьому світі НПЗП вживають близько 30 мільйонів людей, причому більше 40% з них знаходяться у віці старше 60 років. Широке застосування цих препаратів пояснюється їх значним анальгетичним і протизапальним ефектом при артритах та інших гострих і хронічних кістково-м'язових порушеннях. Побічні гастроінтестинальні ефекти НПЗП істотно обмежують їх застосування. Приблизно у 25% осіб, які постійно приймають НПЗП, розвиваються пептичні виразки, а у 2-4% розвиваються кровотечі або перфорації. Ці побічні ефекти мають ще більше клінічне значення в групі літніх хворих, у яких потенційна шкода прийому НПЗП може нівелювати їх користь і переваги. Ерозивно-виразкові ураження гастродуоденальної зони, що виникають при застосуванні НПЗП і аспірину, і мають характерну клініко-ендоскопічну картину, отримали міжнародну назву НПЗП-гастропатій. Так, відповідно до клінічних рекомендацій Американського коледжу гастроентерології, всі НПЗП-користувачі повинні бути стратифіковані по їх гастроінтестинальному і кардіоваскулярному ризику. Усі хворі, у яких планується тривале застосування НПЗП, незалежно від їх гастроінтестинального ризику, повинні бути протестовані

на наявність Нр -інфекції, і, у разі Нр - позитивності, проліковані (рівень доказів 2А; докази отримані з множинних опублікованих добре спланованих РСІ, систематичних оглядів або мета-аналізів). Керівництво не дає специфічних рекомендацій, заснованих на первинній або вторинній профілактиці пептичних виразок, а також не дає рекомендацій щодо хронічних НПЗП-користувачів, для яких докази для доцільності проведення ерадикації Нр -інфекції обмежені.

Крім того, як вже було зазначено вище, в останніх Маастрихтських консенсусах рекомендується проводити ерадикацію Нр -інфекції перед тривалим призначенням не тільки звичайних НПЗП, але і селективних інгібіторів ЦОГ-2.

Таким чином, роль Нр - інфекції при НПЗП- асоційованих верхніх гастроінтестинальних ускладненнях є складною і комплексною, тому слід враховувати досить багато чинників при ухваленні рішення про те, які пацієнти матимуть переваги від тестування та лікування Нр - інфекції та які пацієнти повинні надалі отримувати гастропротективні агенти. У будь-якому випадку рішення повинно бути індивідуалізованим, заснованим як на клінічних даних, так і на наявних доказових даних літератури, рекомендаціях відповідних консенсусів та вартості обстеження та лікування.

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

### Eradication of helicobacter pylori infection as an effective strategy of treatment and prevention NSAID-induced gastropathy

*I.L. Klyaritskaya, A.P. Balabantseva, V.P. Shipulin*

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most widely used drugs in medicine. Approximately 30 million people in the world use NSAIDs every day, more than 40% of them being over 60 years of age. Such a widespread consumption of these medications is due to their considerable analgesic and anti-inflammatory effect in arthritis and other acute and chronic musculoskeletal disorders. Gastrointestinal side effects limits their use significantly. Approximately 25% of people taking NSAIDs constantly develop peptic ulcers; 2-4% suffer from haemorrhages or perforations. These side effects are of still more importance in the group of elderly people: potential harm from taking NSAIDs in such patients may outweigh their benefit and advantages. Erosive and ulcerous lesions of the gastroduodenal area developing in consumption of NSAIDs and aspirin and characterized by certain clinical and endoscopic manifestations have been termed NSAID-induced gastropathy. Thus, according to the clinical recommendations of the American College of Gastroenterology, all NSAID users should be divided into groups depending on their gastrointestinal and cardiovascular risks. All the patients who are to be treated with NSAIDs for a long time should be tested for presence of Hp-infection; Hp-positive patients should receive treatment (the level of evidence 2A; evidence has been received from multiple published will-planned randomised clinical trials, systematic reviews and meta-analysis). However, the Guidelines do not provide specific recommendations based on primary and secondary prophylaxis of peptic ulcers; there are no recommendations concerning chronic NSAID users, too. Evidence as to advisability of eradication of Hp-infection in such patients is limited.

Besides, as it has been mentioned above, the last Maastricht Consensus Report recommends carrying out eradication of Hp-infection before administration for a long time of not only conventional NSAIDs, but also of selective inhibitors COX-2.

Thus, the role of Hp-infection in NSAID-related upper gastrointestinal complications is complex and intricate so quite a lot of factors should be taken into account when the decision is made as to which patients should have advantages of testing and treatment of Hp-infection and which patients should receive gastroprotective agents later on. In any case, the decision should be individualised, based on both clinical data and evidence provided by different sources, recommendations of the corresponding Consensuses and the cost of investigation and treatment.

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