

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ**

**ГУ «Крымский государственный медицинский университет**

**имени С. И. Георгиевского» (г. Симферополь)**

Данная работа является фрагментом НИР «Діагностика, лікування і профілактика захворювань органів травлення і поєднаної патології», № гос. регистрации 0107U007504.

**Вступление.** 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 [7, 10]. 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 пациенты [1, 9].

К сожалению, 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 [8-12]. 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 клинко-эндоскопическую картину, получили международное название НПВП-гастропатий.

В качестве одной из стратегий первичного предупреждения язвообразования при применении НПВП рассматривается эрадикация инфекции *Helicobacter pylori* (*Hp*) [2, 3, 5, 11]. Несмотря на то, что эта стратегия рекомендована последними Маастрихтскими консенсусами, данные доказательной медицины в отношении эффективности эрадикации *Hp*-инфекции, применяющейся для первичного предупреждения язвообразования разноречивы [4, 6]. Именно это и обусловило проведение данной работы.

**Цель исследования** – уточнить эффективность эрадикационной терапии *Hp*-инфекции в первичной профилактике НПВП-гастропатий.

**Объект и методы исследования.** С целью достижения цели исследования обследовано 37 больных (20 мужчин, 17 женщин) в возрасте от 32 до 63 лет (средний возраст  $45 \pm 12$  лет), у которых планировалось назначение НПВП по поводу различных артритов (остеоартриты – 22 больных, подагрические артриты – 10 больных, реактивные артриты – 5 больных). Все больные были *Hp*-инфицированными и не имели каких-либо диспепсических жалоб. Диагноз *Hp*-инфекции устанавливался на основании положительных результатов  $^{13}\text{C}$ -мочевинного дыхательного теста, который проводился до назначения эрадикационной терапии и через 4 недели после ее окончания. После установления *Hp*-инфицирования все больные простым слепым методом рандомизировались на 2 группы. В I группе (19 больных) сначала назначалась стандартная тройная антихеликобактерная терапия (пантопразол 40 мг + амоксициллин 1000 мг + кларитромицин 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней), а после ее окончания больные получали ретардированную форму диклофенака (100 мг/день) в течение 1 месяца. Во II (контрольной) группе (18 пациентов) эрадикация не проводилась, а больные сразу получали диклофенак. Стандартная ЭГДС проводилась у всех больных либо через 1 месяц приема диклофенака, либо при возникновении диспепсических язвенноподобных жалоб. В качестве основной конечной точки исследования рассматривали частоту возникновения пептических язв гастродуоденальной зоны через 1 месяц приема диклофенака. В качестве вторичных конечных точек рассматривали частоту появления диспепсических жалоб на фоне приема диклофенака, а также частоту достижения эрадикации *Hp*-инфекции. Результаты исследования обработаны с помощью методов вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента.

**Результаты исследований и их обсуждение.** В I группе курс эрадикационной терапии полностью закончили 18 из 19 больных, у одного больного лечение было прервано из-за развития аллергической реакции и он в исследование не вошел. Эрадикация *Hp*-инфекции была достигнута у 16 из 18 больных

(88,8%). В I группе в течение 1 месяца на фоне приема диклофенака пептические язвы развились у 2 больных (11,1%), во II группе – у 6 пациентов (33,3%), 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 – 2 дуоденальных язвы и 4 язвы желудка. Таким образом, в эрадикационной группе пептические язвы возникали достоверно реже ( $P = 0,0024$ ). 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 8 больных (25%), которые перед этим уже принимали НПВП, причем оба больных были в возрасте свыше 60 лет. Диспепсические явления на фоне приема диклофенака в I группе также отмечались достоверно реже (6 больных, 33,3%), чем во II группе (10 больных, 55,5%) ( $P = 0,0062$ ).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что у первичных НПВП-пользователей эрадикация *Нр*-инфекции уменьшала последующий риск развития язв и их осложнений. Наши данные согласуются с данными других ранее проведенных исследований. В частности, в исследовании, проведенном Labenz et al, было 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. 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. Еще в одном исследовании у пациентов, имевшим в анамнезе диспепсию или пептические язвы, 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 нашем исследовании показано, что эрадикация *Нр*-инфекции уменьшала последующий риск развития язв в первую очередь у первичных НПВП-пользователей. Согласно данным литературы, доказательств того, что эрадикация *Нр*-инфекции может быть эффективна для первичного предупреждения язв у хронических НПВП-пользователей, пока недостаточно. Почему имеются 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.

**Выводы.** Обобщая результаты исследования и современные доказательные исследования, следует сделать вывод, что у первичных НПВП-пользователей эрадикация *Нр*-инфекции может рассматриваться как эффективная стратегия первичной профилактики язвообразования.

**Перспективы дальнейших исследований.** Для получения более достоверных результатов, а также для уточнения эффективности эрадикации у хронических НПВП-пользователей, необходимы дальнейшие исследования с участием большего числа пациентов.

## Литература

1. Case J. P. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium / J. P. Case, A. J. Baliunas, J. A. Block // Arch. Intern. Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 169–178.
2. Chan F. K. Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcer in patients starting long-term treatment with NSAIDs: a randomized trial / F. K. Chan, K. F. To, J. C. Wu // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 9–13
3. Chan F. K. NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter pylori* infection: implications for patient management / F. K. Chan // Drug Saf. – 2005. – Vol. 28. – P. 287–300.
4. de Leest H. T. 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 / H. T. de Leest, K. S. Steen, W. F. Lems [et al.] // Helicobacter. – 2007. – Vol. 12. – P. 477–485.
5. Lai K. C. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long-term NSAID: double-blind, randomised, placebo-controlled trial / K. C. Lai, C. S. Lau, W. Y. Ip [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 17. – P. 799–805
6. Malfertheiner P. Management of *Helicobacter pylori* infection – Maastricht IV/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 646–664
7. McNamara D. Gastro-oesophageal reflux disease and ulcer disease in Europe: NSAID-related gastroduodenal pathology / D. McNamara // In: The Burden of Gastrointestinal Diseases in Europe. – 2004. – P. 31–36

- 
- 
8. Micklewright R. NSAIDs, gastroprotection and cyclo-oxygenase-II-selective inhibitors / R. Micklewright, S. Lane, W. Linley // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P 321–332.
  9. Pincus T. 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 / T. Pincus, G. Koch, H. Lei [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P 931–939.
  10. Singh G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications / G. Singh, G. Triadafilopoulos // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 28–24
  11. Vergara M. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users / M. Vergara, M. Catalan, J. P. Gisbert [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21. – P. 1411–18
  12. Wolfe M. M. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs / M. M. Wolfe, D. R. Lichtenstein, G. Singh. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1888–1899.

УДК 616. 33:579. 842. 1/. 2:616-08:616-074/077

#### **ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИХЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ В ПЕРВИННІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ НПЗП-ГАСТРОПАТІЙ**

**Балабанцева Г. П.**

**Резюме.** З метою уточнення ефективності ерадикаційної терапії *Hp*-інфекції в первинній профілактиці НПЗП-гастропатій обстежено 37 *Hp*-інфікованих хворих, в яких планувалась НПЗП-терапія з приводу різних артритів. В I групі НПЗП призначали після проведення антихелікобактерної терапії, у II групі ерадикація не проводилась, а хворим одразу призначали диклофенак. В обох групах порівнювали частоту виникнення пептичних виразок через 1 місяць прийом диклофенака. В I групі пептичні виразки виникли у 2 хворих (11,1 %), у II групі – у 6 пацієнтів (33,3 %), тобто в ерадикаційній групі вони виникали вірогідно рідше ( $P = 0,0024$ ). Зроблено висновок, що в первинних НПЗП-користувачів ерадикація *Hp*-інфекції може розглядатись як ефективна стратегія первинної профілактики виразкоутворення.

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

УДК 616. 33:579. 842. 1/. 2:616-08:616-074/077

#### **ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИХЕЛΙΚΟΒΑΚΤΕΡНОЙ ТЕРАПИИ В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ НПВП-ГАСТРОПАТИЙ**

**Балабанцева А. П.**

**Резюме.** С целью уточнения эффективности эрадикационной терапии *Hp*-инфекции в первичной профилактике НПВП-гастропатий обследовано 37 *Hp*-инфицированных больных, у которых планировалось назначение НПВП по поводу различных артритов. В I группе НПВП 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 в пептические язвы развились у 2 больных (11,1 %), во II группе – у 6 пациентов (33,3 %), то есть в эрадикационной группе они возникали достоверно реже ( $P = 0,0024$ ). Сделан вывод, что у первичных НПВП-пользователей эрадикация *Hp*-инфекции может рассматриваться как эффективная стратегия первичной профилактики язвообразования.

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

UDC 616. 33:579. 842. 1/. 2:616-08:616-074/077

#### **Efficacy of Anti-*Helicobacter Pylori* Therapy in Prevention of Nsaid-Induced Gastropathy**

**Balabantseva A. P.**

**Summary.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most widely used drugs in medicine. Every day, approximately 30 million people take NSAIDs all over the world, 40 % of them being over 60 years of age. Erosive-ulcerous gastroduodenal lesions developing in intake of NSAIDs and aspirin and having specific clinical and endoscopic manifestations were internationally termed NSAID-gastropathy. Eradication of *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection is considered as one of strategies of primary prevention of NSAID-induced ulcers.

In order to determine more precisely effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication therapy in primary prophylaxis of NSAID-induced gastropathy, 37 *Hp*-infected patients who were going to receive NSAID treatment for different types of arthritis were examined. In the 1<sup>st</sup> group NSAIDs were administered after anti-*Helicobacter pylori* therapy; in the 2<sup>nd</sup> group there was no eradication but the patients started taking diclofenac immediately. Incidence of peptic ulcers was compared in both groups one month after the course of diclofenac. In the 1<sup>st</sup> group peptic ulcers developed in 2 patients (11.1 %); in the 2<sup>nd</sup> group they occurred in 6 patients (33.3 %), i. e. the incidence of ulcers

---

---

in the group with eradication therapy was reliably lower ( $P = 0.0024$ ). It was concluded that in primary NSAID-users eradication of *Hp*-infection may be considered as an effective strategy of primary prevention of ulcer formation.

In the 1<sup>st</sup> group 18 of 19 patients completed the course of eradication therapy; one patient discontinued the treatment due to the development of allergic reaction and was not included into the research. Eradication of *Hp*-infection was achieved in 16 of 18 patients (88.8%). While taking diclofenac 2 patients (11.1%) in the 1<sup>st</sup> group developed peptic ulcers within one month; in the 2<sup>nd</sup> group there were 6 such patients (33.3%), gastric ulcers in 2 patients being bleeding ulcers. There was 1 duodenal and 1 gastric ulcer in the first group and 2 duodenal and 4 gastric ulcers in the 2<sup>nd</sup> group. Thus, in the group with eradication therapy peptic ulcers occurred reliably more rarely ( $P=0.0024$ ). It should be mentioned that in the 1<sup>st</sup> group there were no ulcers in the patients taking NSAIDs for the first time (10 patients); at that, 2 of 8 patients (25%) who had taken NSAIDs earlier developed ulcers, both of them being over 60 years of age. Dyspepsia during the course of diclofenac was also observed reliably more rarely in the 1<sup>st</sup> group (6 patients, 33.3%) than in the 2<sup>nd</sup> group (10 patients, 55.5%) ( $P= 0.0062$ ).

Our research shows that eradication of *Hp*-infection reduced the consequent risk of ulcer development, first of all, in primary NSAID-users. It is not completely clear why there is such a difference between primary and chronic NSAID-users. Taking NSAIDs in such patients leads to higher sensitivity to these drugs and accelerates development of complications in the form of ulcers. Detection of such sensitive patients at the early stages of taking NSAIDs will allow determining the group of chronic NSAID-users who will be able to respond to NSAIDs well irrespective of *Hp*-status.

**Conclusions.** Summarising the results of our research and modern evidence-based researches it should be concluded that eradication of *Helicobacter pylori* in primary NSAID-users can be considered as an effective strategy of primary prophylaxis of ulcer formation. Surely, reliability of the findings received is limited due to the small number of the examined patients. In order to get more reliable results, as well as to determine more precisely efficiency of eradication therapy in chronic NSAID-users, further researches with greater number of patients are necessary.

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

Рецензент – проф. Скрипник І. М.  
Стаття надійшла 23.08.2013 р.