

В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Инфекция *Helicobacter pylori* и прием нестероидных противовоспалительных препаратов: эрадикация, кислотоснижающая терапия или и то, и другое?

Случай из практики

Клинический сценарий

На кафедру внутренней медицины обратился семейный врач по поводу троих своих больных, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Врача интересовало, будут ли его пациенты иметь какие-либо клинические преимущества от тестирования и лечения инфекции *Helicobacter pylori* (Hr), а также от профилактического применения кислотоснижающих средств.

Первая пациентка — 68-летняя женщина с недавно установленным диагнозом ревматоидного артрита, у которой около 10 лет назад диагностировалась неосложненная дуоденальная язва и у которой планируется регулярное применение НПВП.

Второй пациент — 71-летний мужчина, длительно получающий низкие дозы аспирина по поводу ишемической болезни сердца, у которого около 3 лет назад наблюдалось язвенное кровотечение и который самостоятельно периодически принимает безрецептурные НПВП по поводу болей в суставах, связанных с остеоартрозом.

Третий пациент — 40-летний мужчина с анкилозирующим спондилоартритом без особенностей анамнеза, который длительно принимает НПВП и у которого планируется увеличение дозы НПВП в связи с недостаточным анальгезирующим эффектом.

Проблема

НПВП относятся к наиболее широко применяемым препаратам ввиду большого числа показаний для приема и их способности оказывать выраженный анальгетический и противовоспалительный эффект. Низкие дозы аспирина также широко и рутинно применяются с целью первичной и вторичной профилактики кардиоваскулярной патологии. К тому же появляется все больше данных в пользу того, что НПВП и аспирин могут играть протекторную роль в гастроинтестинальной онкологии.

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. Эти побочные эффекты имеют еще большее клиническое значение в группе пожилых больных, у которых потенциальный вред приема НПВП может нивелировать их пользу и преимущества.

НПВП и Hr-инфекция являются независимыми факторами повреждения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Их взаимоотношения являются сложными, недостаточно изученными и во многом противоречивыми, что, по-видимому, связано с различным дизайном проведенных исследований, гетерогенностью изучаемых популяций больных, различными критериями оценки клинических исходов.

В практическом плане важно знать, снижает ли эрадикация Hr-инфекции у хронических пользователей НПВП риск верхних гастроинтестинальных осложнений, достаточно ли только достижения эрадикации Hr-инфекции или необходима дальнейшая кислотоснижающая терапия.

На основе имеющихся доказательных данных постараемся ответить на эти вопросы, а также дать конкретные рекомендации для представленных пациентов.

Однако сначала следует рассмотреть ключевые факторы риска развития НПВП-гастропатий, а также некоторые патофизиологические аспекты взаимоотношений между НПВП и Hr-инфекцией.

Факторы риска развития гастроинтестинальных осложнений у лиц, длительно принимающих НПВП

Принципиальным фактором риска развития НПВП-ассоциированных язвенных осложнений является наличие язвенных осложнений в анамнезе, хотя причина этого во многом остается неясной. Другие факторы риска включают неосложненные пептические язвы, пожилой возраст, наличие сопутствующей патологии, применение высоких доз НПВП, применение таких сопутствующих препаратов, как антиагрегганты или кортикостероиды.

Недавно проведенный метаанализ и систематические обзоры свидетельствуют о том, что Hr-инфицированность также ассоциируется с повышенным риском НПВП-зависимых гастроинтестинальных осложнений. Так, метаанализ Huang et al., включивший 1652 пациента, постоянно принимающих НПВП, показал, что пептические язвы значительно чаще развивались у Hr-инфицированных пациентов. Наличие Hr-инфекции и приема НПВП повышало риск развития язвенных кровотечений в 6,13 раза, тогда как Hr-инфекция и НПВП по отдельности увеличивали этот риск соответственно в 1,79 и 4,85 раза.

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 Hr-инфекция может играть еще более существенную роль, чем у хронических пользователей НПВП.

Патофизиология: взаимоотношения НПВП и Hr-инфекции

НПВП- и Hr-индуцированное повреждение слизистой оболочки желудка механизмами, которые могут быть как сочетанными, так и отдельными, выражается в синергетических или антагонистических взаимоотношениях. В общем, системные или локальные повреждающие эффекты НПВП связаны с их способностью угнетать синтез простагландинов путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ)-1, а также с их прямым повреждающим действием и нейтрофилопосредованными васкулярными эффектами. Hr-опосредованное повреждение слизистой связано с индуцированием воспалительного ответа в слизистой гастроудуоденальной зоны.

В случае приема низких доз аспирина отмечается необратимое ингибирование ЦОГ-1 и последующий антиагреггационный эффект, которые отличают аспирин 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 Hr-инфекцией. Именно поэтому Hr-инфекция при применении низких доз аспирина может играть более существенную роль, чем при применении других НПВП.

Тяжесть НПВП-индуцированного повреждения слизистой является pH-зависимой. Hr-инфекция влияет на желудочную секрецию в зависимости от тяжести и фенотипа вызванного ею гастрита. Именно различные фенотипы могут обуславливать противоречивые данные, касающиеся взаимоотношений Hr-инфекции и НПВП.

Утверждение, что Hr-инфекция может защищать от НПВП-индуцированных язв и даже способствовать их заживлению, особенно при глубокой кислотосупрессии вследствие приема ингибиторов протонной помпы (ИПП) при корпупреобладающем гастрите, спорно. Однако клинические исследования не показали, что эрадикация Hr-инфекции ухудшает заживление язв у хронических пользователей НПВП. Существует еще одно утверждение, что желудочная адаптация может ослаблять повреждение слизистой при длительном применении НПВП. Считается, что Hr-инфекция ухудшает адаптацию слизистой оболочки желудка к повторному применению НПВП. Способность слизистой желудка противостоять НПВП-индуцированному повреждению может быть восстановлена после эрадикации Hr-инфекции.

Стратегии ведения больных

Нужно ли проводить эрадикацию Hr-инфекции?

Недавние систематические обзоры и метаанализы поддерживают преимущества эрадикации Hr-инфекции при пептических язвах и язвенных кровотечениях у пациентов, длительно принимающих НПВП. Так, в недавнем метаанализе Vergara et al., включившем 5 исследований из независимых исследовательских центров, охватывающих 939 пациентов, длительно принимающих НПВП, эрадикация Hr-инфекции давала существенные преимущества в предупреждении язв и их осложнений. Так, в группе больных, где проводилась эрадикация, пептические язвы развились в 7,4% случаев против 13,3% в контрольной группе (отношение рисков 0,43; 95% доверительный интервал 0,20-0,93). При этом пациенты, впервые принимавшие НПВП, показали более значительное снижение частоты образования язв и их осложнений (ОР 0,26; 95% ДИ 0,14-0,49) по сравнению с пациентами, которые длительно принимали НПВП (ОР 0,95; 95% ДИ 0,54-1,72).

В трех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) у первичных НПВП-пользователей показано, что эрадикация Hr-инфекции уменьшала последующий риск развития язв и их осложнений. При этом только в одном из них 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; $p=0,0026$). В исследовании, проведенном Labenz et al., показано, что пациенты без предшествующего



В.Г. Передерий

С.М. Ткач

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 о том, что и эрадикация Hr-инфекции, и прием ИПП одинаково эффективны в первичной профилактике по снижению риска язвообразования.

В противоположность этому в пяти других рандомизированных исследованиях эрадикация Hr-инфекции не снижала риск образования язв или возникновения осложнений. При этом только в одном из них изучалась частота повторных кровотечений, тогда как в других в качестве суррогатных конечных точек рассматривалась частота возникновения гастродуоденальных повреждений. В первом исследовании пациенты после эрадикации получали либо напроксен, либо напроксен в сочетании с ИПП. При наблюдении в течение 6 мес 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 омега-3 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 наблюдалось.

Обобщая современные доказательные исследования, следует сделать вывод, что у первичных НПВП-пользователей эрадикация Hr-инфекции может рассматриваться как эффективная стратегия первичной и вторичной профилактики язвообразования. Однако у хронических пользователей НПВП одна эрадикация Hr-инфекции, проводимая для вторичной профилактики образования язв и их осложнений, сама по себе неэффективна и требует дополнительного применения гастропротекторных агентов. Доказательств того, что эрадикация Hr-инфекции может быть эффективна для первичного предупреждения язв у хронических НПВП-пользователей, пока недостаточно. Почему имеются такие различия между первичными и хроническими НПВП-пользователями, не совсем понятно. Эпидемиологические исследования

постоянно показывают, что риск язвенных осложнений при приеме НПВП усиливается в основном в течение первых нескольких месяцев их приема. Одно из объяснений этого наблюдения: прием НПВП ускоряет развитие язвенных осложнений у Нр-инфицированных пациентов, которые склонны к язвообразованию или уже имеют язвы. Начало приема НПВП приводит к повышению чувствительности к ним и ускоряет развитие язвенных осложнений у таких больных. Отбор чувствительных пациентов на ранних стадиях приема НПВП позволяет выделить группу хронических НПВП-пользователей, которые хорошо переносят 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 метаанализ 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 Lanis et al., Нр-инфекция признана независимым фактором риска для язвенных кровотечений (ОР 4,7; 95% ДИ 2,0-10,0). В рандомизированном исследовании Chan et al. проверялась гипотеза о том, что эрадикация Нр-инфекции и длительное поддерживающее лечение омега-3 жирными кислотами эквивалентны по эффективности при вторичной профилактике язвенных кровотечений у лиц, длительно принимающих низкие дозы аспирина. Для этого Нр-инфицированные пациенты были рандомизированы для получения либо эрадикационной терапии, либо омега-3 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 при приеме лансопризола. К тому же 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 антиагрегантных 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.

Стоимостная эффективность: эрадикация Нр-инфекции и гастропротекторные агенты

В британском исследовании, основанном на модели Маркова, показано, что тестирование и лечение Нр-инфекции с/без последующего применения ИПП являются 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%. Это контрартирует с широко распространенным положением о том, что тестировать и лечить Нр неэффективно в областях с низкой распространенностью Нр-инфекции. Применение ИПП также рассматривается как эффективная в стоимостном отношении стратегия предупреждения язвенных кровотечений у пациентов высокого риска (но не среднего), длительно принимающих низкие дозы аспирина.

Области неопределенности

Данные относительно эрадикации Нр-инфекции у лиц, принимающих низкие дозы аспирина, со средним риском гастроинтестинальных осложнений спорные или неопределенные. Нет сведений относительно экономической целесообразности стратегии тестирования и лечения Нр-инфекции у лиц, принимающих низкие дозы аспирина. Кроме того, не известно, снижает ли Нр-инфекция риск гастроинтестинальных осложнений у лиц, принимающих ингибиторы ЦОГ-2. Данные, полученные из экспериментальных исследований и исследований, анализирующих эндоскопические и клинические исходы, свидетельствуют об их возможном преимуществе.

Частота повторных язвенных кровотечений значительно усиливается при сопутствующем приеме НПВП и антикоагулянтов или антиагрегантных средств. На сегодняшний день нет исследований, специфически изучавших преимущества эрадикации Нр-инфекции у таких пациентов. Исходя из патофизиологических предпосылок повреждающие эффекты этих агентов обычно способствуют усилению кровотечений из уже имеющихся язв, как Нр, так и НПВП-индуцированных, в большей степени, чем любые другие ulcerogenic факторы. Поэтому вполне оправданным кажется проведение эрадикации у таких больных.

Все возрастающее применение ИПП обостряет проблему их побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий. Доказательные данные относительно этих моментов до сих пор неопределенны или противоречивы. Тем не менее обсервационные данные свидетельствуют о том, что длительный прием ИПП может усиливать риск Clostridium difficile-ассоциированной диареи и переломов.

Обсервационные исследования также предполагают, что некоторые ИПП ухудшают метаболизм клопидогреля, который назначают для снижения риска кардио- и цереброваскулярных заболеваний (например, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, инсульта и смерти в результате сердечно-сосудистой патологии). Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) недвусмысленно указывает общественности на невозможность совместного применения клопидогреля и омега-3 жирными кислотами, поскольку такой комбинированный прием может вызвать значительное снижение уровней активных метаболитов клопидогреля и его антиагрегантной активности. Необходимо учесть, что данная рекомендация касается только омега-3, а не всех ИПП. Не все ИПП обладают одинаковым ингибирующим эффектом на фермент (CYP2C19), который играет решающую роль в преобразовании клопидогреля в его активную форму. В качестве альтернативного препарата из группы ИПП в данном

случае можно рассмотреть пантопразол (в Украине известен как Контролок®). Это слабый ингибитор фермента CYP2C19, он оказывает менее существенный, чем омега-3, эффект на фармакологическую активность клопидогреля.

Любое длительное применение ИПП у больных, принимающих НПВП/низкие дозы аспирина, должно быть индивидуализированным, основанным на соотношении их гастропротекторного эффекта и возможных рисков, связанных с побочными эффектами.

Наконец, следует помнить, 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.

Опубликованные руководства

С целью стандартизации применения гастропротекторных стратегий у больных, длительно принимающих НПВП/низкие дозы аспирина, различными консенсусными группами разработаны рекомендации относительно эрадикации Нр-инфекции и применения гастропротекторных средств у таких пациентов.

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 Нр-инфекции и в случае Нр-позитивности пролечены (уровень доказательств 2А; доказательства получены из множественных опубликованных хорошо спланированных РКИ, систематических обзоров или метаанализов). Руководство не дает специфических рекомендаций, основанных на первичной или вторичной профилактике пептических язв, а также не предоставляет рекомендаций в отношении хронических НПВП-пользователей, для которых доказательства по целесообразности проведения эрадикации Нр-инфекции ограничены.

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. Кроме того, у 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. Особо 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.

Исходя из наибольшего числа доказательных исследований наиболее безопасным и лучшим по переносимости препаратом из группы ИПП при НПВП-гастропатиях признан пантопразол (Контролок). Являясь селективным ИПП, пантопразол (Контролок) обладает более низкой аффинностью к изоферментам печеночной системы цитохрома P450, не влияет на ее активность и не дает клинически значимых перекрестных реакций с диклофенаком, напроксеном и другими НПВП, метаболизирующимися с участием цитохромного изофермента CYP2C19. Поэтому при необходимости длительного приема НПВП и

ИПП при НПВП-гастропатиях пантопразол (Контролок) считается препаратом выбора. Кроме того, он также является наилучшим ИПП по переносимости. Программы контроля за результатами его клинического использования показали, что среди 100 тыс. пациентов с кислотозависимыми расстройствами, получавшими пантопразол (Контролок), какие-либо неблагоприятные эффекты наблюдались только у 0,77%.

Рекомендации для пациентов

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 гастропротекторные 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.

Возвращаясь к клиническому сценарию, первая пациентка, у которой впервые установлен диагноз ревматоидного артрита, нуждается в длительном применении НПВП и имеет 2 фактора риска для НПВП-зависимой гастроинтестинальной токсичности — язвенный анамнез и возраст свыше 65 лет. При этом у нее нет высокого кардиоваскулярного риска. Можно рекомендовать ей тестирование на Нр-инфекцию и соответствующее лечение в случае Нр-инфицированности. Ей также показано дальнейшее применение неселективного НПВП в сочетании с ИПП (Контролок) или монотерапия селективным ЦОГ-2-ингибитором. Кроме того, очень важно определить, требует ли пациентка применения кортикостероидов, которые неизбежно будут повышать риск гастроинтестинальных осложнений, и в таком случае рассматривать совместное применение ЦОГ-2-селективного НПВП и ИПП. Наконец, хотя данные о повышенном риске переломов при длительном применении ИПП пока остаются противоречивыми, у этой пациентки все равно следует учитывать все возможные факторы риска остеопороза и проводить соответствующую коррекцию.

Второй пациент имеет несколько факторов риска для рецидивирующего язвенного кровотечения, в частности наличие кровотечения в анамнезе, пожилой возраст, прием низких доз аспирина в сочетании с приемом НПВП. Этому пациенту также может быть рекомендовано тестирование и лечение Нр-инфекции. С учетом множественного гастроинтестинального риска ему также рекомендуется дополнительный прием ИПП (Контролок). Кроме того, следует уточнить характер боли в суставах и решить, необходим ли ему прием НПВП или можно ограничиться альтернативными анальгетиками. В любом случае и НПВП, и неопиоидные анальгетики необходимо применять очень осторожно, учитывая их побочные эффекты, пожилой возраст больного и частую полиморбидность.

Наконец, в третьем случае мы имеем дело с хроническим НПВП-пользователем среднего риска. Учитывая длительный анамнез приема НПВП и отсутствие предшествующей пептической язвы, маловероятно, что тестирование на Нр-инфекцию и ее эрадикация будут полезны данному пациенту. Более того, у него нет явных показаний для дополнительного назначения гастропротекторных средств, таких как ИПП. Поэтому ему можно рекомендовать титрование дозы НПВП до определения минимально эффективной, а также использовать наименее гастроэнтеротоксичные НПВП.

