



# POVEZANOST NESTEROIDNIH ANTIINFLAMATORNIH LEKOVA I HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE KOD BOLESTI PROKSIMALNOG DELA DIGESTIVNOG TRAKTA

**Autori:** Milena Stojanović<sup>1</sup>, Jelena Đorđević<sup>1</sup>, Dalibor Stojanović<sup>1</sup>

**Mentor:** Ass. dr Vesna Brzački<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Univerzitet u Nišu Medicinski fakultet,

<sup>2</sup>Klinika za gastroenterologiju sa hepatologijom KC Niš

## SAŽETAK

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i prisustvo *Helicobacter pylori* (Hp) infekcije su dva najvažnija uzroka oštećenja gastroduodenalne sluzokože sa jasnom ulogom u patogenezi ulkusne bolesti želuca i duodenuma, kao i komplikacija ulkusne bolesti. Po nekim procenama, čak 90% svih dijagnostikovanih peptičkih ulkusa nastaje kao rezultat dejstva bar jednog od ova dva faktora.

Utvrđiti da li postojanje *H.Pylori* infekcije kod bolesnika koji uzimaju NSAIL utiče na pojavu oštećenja gornjih partija gastrointestinalnog trakta (GIT).

Prospektivnom studijom u Klinici za gastroenterologiju u Nišu obuhvaćeno je 56 bolesnika, 36 žena i 20 muškaraca, prosečne starosti 62,35 godina. Kod svih bolesnika urađena je ezofagogastroduodenoskopija i verifikovane su lezije u proksimalnom delu digestivnog trakta. Bolesnici su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu (I) čini 28 bolesnika koji imaju negativnu anamnezu za ulkusnu bolest i uzimaju redovno NSAIL. Drugu grupu (II) čini 28 bolesnika koji ne uzimaju NSAIL. Tokom gastroskopije uzimane su biopsije iz antruma i korpusa za dokazivanje prisustva *H.pylori* infekcije.

Naši rezultati pokazuju da su kod bolesnika koji uzimaju NSAIL najčešće endoskopske lezije hronične erozije želuca (42,9%), a da je pridružena infekcija *H.pylori* bila zastupljena kod 9 bolesnika (32,2%), dok je *H.pylori* infekcija kod bolesnika koji nisu uzimali NSAIL bila zastupljena kod 22 bolesnika (79%) sa značajnom razlikom od 46,8% kod bolesnika koji nisu uzimali NSAIL.

Neophodno je sprovesti preventivne mere u cilju sprečavanja komplikacija iz gornjih partija GIT koje se sastoje u racionalnoj upotrebi salicilata i NSAIL i eradikaciji *Helicobacter pylori* infekcije.

**Ključne reči:** NSAIL, *H.pylori*, ulkus, erozije

## UVOD

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) su najšire propisivani lekovi. Spadaju u vrlo efikasnu grupu lekova koji imaju antipiretička, antiinflamatorna i antiagregaciona svojstva. Bez obzira na veliku korist od upotrebe ovih lekova, brojna su njihova neželjena dejstva. Najčešći sporedni efekti su na gastrointestinalnom traktu. Acetilsalicilna kiselina je prvi nesteroidni antiinflamatorni lek sintetisan 1898. godine, a sledeće godine uveden u kliničku praksu. Od tog vremena su postali široko propisivani i veoma rasprostranjeni lekovi, čijoj popularnosti je doprinela slobodna i široka prodaja. Smatra se da oko 70% starijih osoba od 60 godina uzima NSAIL najmanje jednom nedeljno. Prvi podaci o štetnom uticaju aspirina na želudačnu sluznicu objavljeni su 1938. godine, na gastroskopskom materijalu. Tokom pedesetih i ranih šesdesetih godina prvi put su dokumentovani prikazi slučajeva povezanosti crne stolice i uzimanja aspirina, da bi se već posle nekoliko godina pojavile i veće kontrolisane studije (1). Sedamdesetih godina pojavljuju se brojnije studije koje jasnije dokazuju vezu između upotrebe NSAIL i oštećenja sluznice proksimalnih partija digestivnog trakta, najverovatnije bazirano na široj upotrebi postojećih i novijih jačih lekova kao i unapređenju dijagnostike.

Bolesnici koji dugo i redovno koriste NSAIL u 100% slučajeva imaju subepitelnu hemoragiju, u 50% se pojave sitne erozije, a ulkus se razvije u 20% slučajeva (2). Najveći deo ovih lezija (oko 80%) protiče asimptomatski (3,4). Teške komplikacije ulkusne bolesti kao što su perforacija, krvarenje i stenozna su retke. Pogađaju 1-5% osoba lečenih NSAIL godišnje, ali je rizik za njihov nastanak kod bolesnika koji koriste NSAIL veći. Rizik raste sa starošću osobe koja koristi NSAIL. Kod mlađih osoba rizik je povećan 1,5 puta, a kod starijih od 60 godina i više od 5 puta (5). U grupi bolesnika starije dobi i smrtni ishodi teških komplikacija ulkusne bolesti su češći. Smatra se da 15% osoba koje koriste NSAIL imaju neku od digestivnih komplikacija terapije ovim lekovima (4). Smrtnost usled štetnih učinaka NSAIL se kreće oko 6,6 na 100.000 stanovnika, što znači veću smrtnost od multiplog mijeloma, astme, raka materice ili Hodčkinove bolesti.

NSAIL oštećuju sluzokožu želuca i duodenuma preko dva mehanizma: fizičko hemijski prekid gastrične mukozne barijere i sistemske inhibicije zaštite želudačne sluznice preko inhibicije ciklo-oksigenazne aktivnosti sluznice gastrointestinalnog trakta.

Redukovana sinteza i sekrecija mukusa i bikarbonata, smanjenje protoka krvi kroz sluzokožu i porast kisele sekrecije predstavljaju glavne posledice NSAIL uzrokovane deficijencijom prostaglandina. Kako se NSAIL kiseline u kiselom miljeu želudačnog soka ne joniziraju, slobodno prelaze u ćeliju preko ćelijske membrane. U intracelularnom prostoru disociraju i oslobadaju H<sup>+</sup> jone. Ćelije sluzokože želuca se oštećuju tako što povećavaju propustljivost membrane i snižavaju sintezu bikarbonata i sluzi. Sluz i bikarbonati imaju funkciju zaštitne barijere. Kada ona nestane, HCl i pepsin mogu nesmetano da ispolje svoje agresivno dejstvo na ćelije. Na taj način, želudačna kiselina igra glavnu ulogu u oštećenju sluznice želuca i

dvanaestopalačnog creva usled delovanja NSAIL. Stoga je razumljivo što su inhibitori protonske pumpe koji blokiraju sintezu HCl lekovi izbora u prevenciji i lečenju ovih oštećenja (6).

Neželjena dejstva NSAIL-a su dispepsija, ezofagitis, ezofagealne striktore, gastritis, gastrične i duodenalne petehije, erozije, ulceracije, krvarenja i perforacije. Oštećenja sluznice se javljaju unutar prvih nekoliko nedelja od početka terapije. Kakav uticaj ima infekcija *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na pojavu ulkusa kod bolesnika koji se leče NSAIL, nije do kraja jasno. U prilog potencijalne povezanosti *H. pylori* infekcije i oštećenja sluznice izazvano NSAIL ukazuju sledeće činjenice: lezije nastale upotrebom NSAIL-a najčešće zahvataju antrum, gde se najčešće nalazi bakterija, *H. pylori* uzrokuje inflamaciju koja može biti predisponirajući faktor za nastanak oštećenja NSAIL-ma.

Za sada je stav da se eradikacija bakterije izvede kod bolesnika koji u anamnezi imaju ulkusnu bolest i moraju da uzimaju NSAIL. Čak i u tim slučajevima se verovatno spreči ulkus kao posledica infekcije, ali ne i kao posledica oštećenja NSAIL (7). Neka istraživanja su pokazala da infekcija *H. pylori* smanjuje opasnost od krvarenja kod želudačnog ulkusa, ali ne i kod duodenalnog ulkusa. Jedno od mogućih objašnjenja je i to da zapaljenje usled *H. pylori* infekcije indukuje ciklooksigenaze (time i medijatore upale), ali verovatno i zaštitne prostaglandine, čiju sintezu inhibišu NSAIL. Primećeno je, takođe, da eradikacija bakterije ne utiče na efikasnost izlečenja ulkusne bolesti koju su prouzrokovali NSAIL (3, 4).

## CILJ RADA

Utvrđiti da li postojanje *H. pylori* infekcije kod bolesnika koji uzimaju NSAIL utiče na pojavu oštećenja gornjih partija gastrointestinalnog trakta (GIT).

## MATERIJAL I METODE

Prospektivnom studijom na Klinici za Gastroenterologiju u Nišu obuhvaćeno je 56 bolesnika, 36 žena i 20 muškaraca, prosečne starosti 62,35 godina. Kod svih bolesnika urađena je ezofagogastroduodenoskopija i verifikovane su lezije u proksimalnom delu digestivnog trakta. Bolesnici su podeljeni u dve grupe. Prvu grupu (I) čine 28 bolesnika koji imaju negativnu anamnezu za ulkusnu bolest i uzimaju redovno NSAIL. Drugu grupu (II) čine 28 bolesnika koji ne uzimaju NSAIL.

## REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 1. Endoskopske promene u proksimalnom delu digestivnog trakta kod bolesnika I grupe

Najčešći endoskopski nalaz bile su hronične erozije želuca koje su uglavnom lokalizovane u antrumu i distalnom delu korpusa.

Najveći broj bolesnika na terapiji NSAID-om imao je endoskopski nalaz erozija u želucu i duodenumu, ukupno 17 (60,7%) (tabela 1).

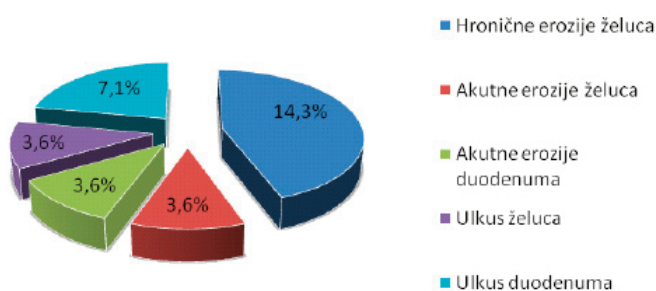
Tabela 1. Endoskopske promene u proksimalnom delu digestivnog trakta kod bolesnika I grupe

Makroskopska lezija	Broj bolesnika	% zastupljenost
Hronične erozije želuca	12	42,9%
Akutne erozije želuca	2	7,1%
Akutne erozije duodenuma	3	10,7%
Ulkus želuca	5	17,9%
Ulkus duodenuma	6	21,4%
Ukupno	28	100%

Tabela 2. H. pylori infekcija kod bolesnika I grupe

Makroskopska lezija	Broj bolesnika	Pozitivan H.pylori test
Hronične erozije želuca	12	4 (14,3%)
Akutne erozije želuca	2	1 (3,6%)
Akutne erozije duodenuma	3	1 (3,6%)
Ulkus želuca	5	1 (3,6%)
Ulkus duodenuma	6	2 (7,1%)
Ukupno	28	9 (32,2%)

Grafikon 1. H.pylori infekcija kod bolesnika I grupe



## 2. Helicobacter pylori infekcija kod bolesnika I grupe

H.pylori infekcija bila je zastupljena kod 9 bolesnika (32,2%) i to je češća kod bolesnika koji su imali duodenalni ulkus (21,4%) i hronične erozije želuca (42,9%) (tabela 2 i grafikon 1).

## 3. Endoskopske promene u proksimalnom delu digestivnog trakta kod bolesnika II grupe

Najčešći endoskopski nalaz bio je duodenalni ulkus (64,3%) (tabela 3).

Tabela 3. Endoskopske promene u proksimalnom delu digestivnog trakta kod bolesnika II grupe

Makroskopska lezija	Broj bolesnika	% zastupljenost
Hronične erozije želuca	6	21,4%
Ulkus želuca	4	14,3%
Ulkus duodenuma	18	64,3%
Ukupno	28	100%

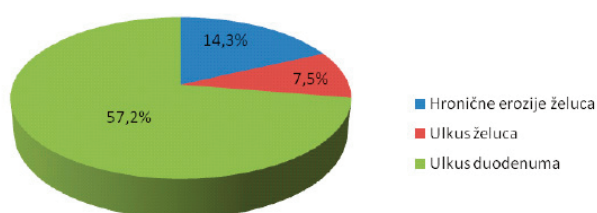
## 4. Helicobacter pylori infekcija u u bolesnika II grupe

H.pylori infekcija bila je zastupljena kod 22 bolesnika (79%) i to najčešće kod onih koji su imali duodenalni ulkus (57,2%) (tabela 4 i grafikon 2).

Tabela 4. H. pylori infekcija kod bolesnika II grupe

Makroskopska lezija	Broj bolesnika	Pozitivan H.pylori test
Hronične erozije želuca	12	4 (14,3%)
Ulkus želuca	5	2 (7,5%)
Ulkus duodenuma	6	16 (57,2%)
Ukupno	28	22 (79%)

Grafikon 2. H.pylori infekcija kod bolesnika II grupe



Upoređivanjem zastupljenosti *H.pylori* infekcije bolesnika I i II grupe, zapaža se da bolesnici I grupe, bez obzira na endoskopsku leziju, imaju za 46,8% manju zastupljenost *H.pylori* infekcije.

## DISKUSIJA

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi i prisustvo *Helicobacter pylori* infekcije su dva najvažnija uzroka oštećenja gastroduodenalne sluzokože sa jasnom ulogom u patogenezi ulkusne bolesti želuca i duodenuma, kao i komplikacija ulkusne bolesti. Po nekim procenama čak 90% svih dijagnostikovanih peptičkih ulkusa nastaje kao rezultat dejstva bar jednog od ova dva faktora.

Meta analize 25 studija pokazuju da korisnici NSAID-a koji su *H.pylori* pozitivni imaju 61 puta više verovatnoće za razvoj peptičkog ulkusa nego bolesnici koji ne uzimaju NSAID-e i imaju *H. pylori* infekciju. Ova dva faktora povećavaju rizik od krvarenja za 6 puta (8).

Gastroduodenalne lezije izazvane upotrebom NSAID-a razlikuju se od peptičnih ulceracija u nekoliko karakteristika: najčešće se nalaze u antrumu želuca, a manje u duodenumu, asimptomatske su, ulceracije su okružene zdravom sluznicom. Novije studije nisu pokazale značajnu razliku u prevalenci *H.pylori* infekcije kod bolesnika koji su na terapiji NSAID. U NSAID udruženim mukoznim lezijama *H. Pylori* infekcija nije značajan patogenetski faktor, jer je prevalenca *H. Pylori* infekcije za oko 50% manja nego u želudačnim ulkusima koji nisu indukovani NSAID. Zastupljenost *H. Pylori* infekcije kod bolesnika I grupe u našem ispitivanju je prosečno oko 31,3%, što je u skladu sa zastupljenošću *H. Pylori* infekcije u asimptomatskim grupama. Postoji progresivni porast *H. Pylori* infekcije sa godinama starosti. Najzastupljeniji je kod ispitanika starijih od 60 godina. U poređenju sa bolesnicima II grupe kod kojih endoskopske promene nisu izazvane upotrebom NSAID-a, zastupljenost *H. Pylori* infekcije je za oko 40% niža u bolesnika koji su uzimali NSAID-e (2,3).

Kakav uticaj ima infekcija *H. pylori* na pojavu ulkusa kod

bolesnika koji se leče NSAID, nije do kraja jasno. Za sada je stav da se eradikacija bakterije izvede kod bolesnika koji u anamnezi imaju ulkusnu bolest i moraju da uzimaju NSAID. Čak i u tim slučajevima, verovatno se spreči ulkus kao posledica infekcije, ali ne i kao posledica oštećenja NSAID (4). Neka istraživanja su, štaviše, pokazala da infekcija *H. pylori* smanjuje opasnost od krvarenja kod želudačnog ulkusa, ali ne i kod duodenalnog ulkusa. Jedno od mogućih objašnjenja je i to da zapaljenje (gastritis) usled *H.Pylori* infekcije indukuje ciklooksigenaze (time i medijatore upale), ali verovatno i zaštitne prostaglandine, čiju sintezu inhibišu NSAID.

Primećeno je, takođe, da eradikacija bakterije ne utiče na efikasnost izlečenja ulkusne bolesti koju su prouzrokovali NSAID (3,4). I kratkotrajna i dugotrajna upotreba NSAID-a ne menja prevalencu *H. Pylori* infekcije. Upotreba NSAID-a povezana sa *H. Pylori* infekcijom ne dovodi do endoskopski ozbiljnije bolesti. Uprkos rezultatima o čestom preklapanju NSAID-a i *H.pylori* infekcije, eradikaciju *H. Pylori* infekcije treba sprovesti kod pozitivnih ispitanika sa lezijama sluzokože koji su na terapiji NSAID. Kod ispitanika koji uzimaju NSAID i nemaju gastroenterološke smetnje ne treba dokazivati *H. pylori* (7).

## ZAKLJUČAK

Neophodno je sprovesti preventivne mere u cilju sprečavanja komplikacija iz gornjih partija GIT koje se sastoje u racionalnoj upotrebi salicilata i NSAID i eradikaciji *Helicobacter pylori* infekcije.

Kod svih bolesnika koji započinju hroničnu terapiju NSAID i/ili aspirinom i svih na hroničnoj terapiji aspirinom treba sprovesti testiranje i u Hp pozitivnih eradikacionu terapiju.

Kod osoba na hroničnoj terapiji NSAID sa povećanim rizikom od krvarenja iz gornjih partija GIT (stariji od 65 godina, ranija ulkusna bolest i/ili krvarenje iz gornjih partija GIT, konkomitantna terapija kortikosteroidima, aspirinom, klopidogrelom i varfarinom) potrebna je dugotrajna terapija inhibitorima protonske pumpe nakon testiranja i eradikacije Hp infekcije.

Kod asimptomatskih osoba na hroničnoj terapiji NSAID sa niskim rizikom za pojavu krvarenja iz GIT nije potrebno testiranje na *H.Pylori* niti gastroprotekt.

## LITERATURA

1. Roth SH. NSAID gastropathy. A new understanding. Arch Intern Med 1996, 156: 1623-1628
2. Graham DY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and ulcers: how do we stand. Arch Intern Med 1996, 91: 2080-2086
3. Wilcox CM. Relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use, *Helicobacter pylori* and gastroduodenal mucosal injury. Gastroenterology 1997, 113: S85-S89.
4. Rich M., Scheiman JM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy at the new millennium: mechanism and prevention. Semin Arthritis Rheum 2000;30: 167-179
5. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in high risk patient. Gastroenterology 2001;120:594-606.
6. Singh G., Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications. J. Rheumatol 1999;26:18-24.
7. Cappel MS., Schein JJ. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:97-124.

- 
8. Huang JQ. Role of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal inflammatory drugs in peptic –ulcer disease: a meta analysis. *Lanset* 2002;359:14-22.

## RELATIONSHIP BETWEEN USE OF NSAIDS AND HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN DISEASES OF THE DIGESTIVE TRACT PROXIMAL

Milena Stojanović, Jelena Djordjević

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and Helicobacter pylori (Hp) infection are two major causes of gastroduodenal mucosal injury with a clear role in the pathogenesis of gastric ulcer and duodenal ulcer and complications of the disease. It is estimated that 90% of all peptic ulcers result from the effect of one of these two factors.

To determine whether Hp infection in patients taking NSAIDs affect the occurrence of damage to the upper gastrointestinal tract (GIT) .

Prospective study in a Gastroenterology clinic in Nis included 56 patients, 36 women and 20 men, average age 62.35 years. In all patients underwent esophagogastroduodenoscopy and verified lesions in the proximal gastrointestinal tract. Patients were divided into two groups. The first group (I) consists of 28 patients who have a history of ulcer disease and NSAIDs are taken regularly. The second group (II) consists of 28 patients not taking NSAIDs. During gastroscopy, biopsies were taken from the antrum and corpus to confirm the presence of H. pylori infection.

Our results suggest that in patients taking NSAIDs usually endoscopic lesions of chronic gastric erosions (42.9%), and that is associated with H. pylori infection was present in 9 patients (32.2%), while H. pylori infections in patients not taking NSAIDs was present in 22 patients (79%) with significant difference of 46.8% in patients not taking NSAIDs.

It is necessary to take preventive measures to prevent complications of upper GIT aimed at the rational use of aspirin and NSAIDs and the eradication of Helicobacter pylori infection.

**Key words:** NSAIDs, H. pylori, ulcers, erosions.