

# 비스테로이드성 항염증 약제와 *Helicobacter pylori* 감염이 상부위장관 출혈에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실

이 용 찬

## Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and *Helicobacter pylori* in Upper Gastrointestinal Bleeding

Yong Chan Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서구와 마찬가지로 우리나라에서 노년층의 증가에 따라 만성질환인 만성관절염이나 관상동맥질환의 비중이 증가하고 있다. 이러한 질환의 증가에 힘입어 비스테로이드성 항염증제(Non-steroidal anti-inflammatory drugs; 이하 NSAID)나 아스피린 등의 약제에 노출되는 인구가 점차 늘어나고 있다. NSAID제제의 사용이 증가할수록 대표적 위장관 합병증인 소화성 궤양과 위장관 출혈은 더욱 증가할 것으로 예상된다.<sup>1-3</sup> 상부위장관 출혈환자를 대상으로 한 연구 보고에 따르면 출혈하는 소화성 궤양 환자에서 NSAID 사용력의 동반율은 20-74%로 매우 다양하다.<sup>4-6</sup> 이외에도 *Helicobacter pylori* (이하 *H. pylori*) 감염,<sup>7</sup> 흡연,<sup>8</sup> 궤양의 과거력, 항응고제의 사용<sup>9</sup> 등이 출혈성 소화성 궤양과 관련 있다. 그러나 NSAID와 상부위장관 출혈에 대한 대다수의 논문은 궤양 출혈에 관여할 수 있는 여러 인자의 상호작용을 무시하거나 고려에 두지 않은 연구들이 대부분이다. 실제로 여러 인자가 복합적으로 작용함에 따라 비교위험도가 조정되었을 가능성이 많으며 이러한 것이 위험도가 보고자에 따라 매우 다양하게 보고되는 원인 중의 하나로 작용했을 가능성이 높다.

*H. pylori*와 NSAID의 상관 관계에 대한 환자-대조군 연구를 살펴보면 다양한 연구결과를 접하게 된다. 각각의 인

자가 소화성 궤양의 중요한 위험인자이므로 두 개의 인자를 공유하는 경우 소화성 궤양의 위험도는 더 증가한다고 추측할 수 있지만 실제의 결과는 이렇지 않다. NSAID 복용군에서의 소화성 궤양의 빈도를 조사하였을 때 *H. pylori* 감염이 있는 경우가 감염이 없는 경우에 비해 소화성 궤양의 빈도가 더 낮다는 몇 개의 연구 결과가 이를 뒷받침하고 있다.<sup>10,11</sup> 이러한 관계는 *H. pylori* 감염이 상부위장관 출혈의 위험도를 낮춘다는 역설적인 주장을 가능하게 한다. *H. pylori*의 NSAID 관련 소화성 궤양 출혈 보호효과는 *H. pylori*의 만성적인 위점막의 염증반응에 따른 위점막의 프로스타글란딘 E<sub>2</sub> 생산이 증가하는 것으로 설명할 수도 있다. 실제로 *H. pylori* 감염 양성 환자에서 아스피린을 복용한 후 3일째에 위점막의 손상 정도는 *H. pylori* 감염 음성 환자에 비해 의의 있게 감소한다.<sup>12</sup> 한편으로는 *H. pylori* 감염 여부가 NSAID에 의한 위십이지장 점막의 손상에 다른 효과를 보이지 않았다는 상반된 보고도 있다.<sup>13</sup> 그러나 대다수의 연구논문은 NSAID와 *H. pylori* 감염이 소화성 궤양의 출혈 가능성을 증가시키며 서로 독립된 위험인자라고 보고하고 있다.<sup>14-17</sup> 두 인자 간의 상관관계에 대한 상반되는 결과는 무작위 대조군 연구에서도 *H. pylori* 제균치료가 궤양의 치유를 저해하는 역할을 하며<sup>18,19</sup> NSAID 복용 환자에

연락처: 이용찬, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: (02) 361-5414, Fax: (02) 393-6884  
E-mail: leeyc@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Yong Chan Lee, M.D., Ph.D.  
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of  
Medicine  
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-361-5414, Fax: +82-2-393-6884  
E-mail: leeyc@yumc.yonsei.ac.kr

서 *H. pylori* 제균 치료는 소화성 궤양의 발생 위험을 감소시킨다.<sup>20,21</sup> 이렇게 상반된 연구 결과의 원인은 여러 가지를 생각해 볼 수 있다. 우선 앞서도 언급한 *H. pylori* 감염과 NSAID 복용 간의 복잡한 상관관계를 가장 중요한 이유로 볼 수 있다. *H. pylori* 감염과 NSAID 간의 상호작용에 대한 연구 결과를 보면 두 인자가 같이 있을 때 소화성 궤양의 위험도가 약 3-4배 증가하지만 이러한 연구에서 보고된 비교위험도가 단일 변수의 위험도인지 아니면 여러 인자의 복합적인 효과인지는 알 수 없다. 따라서 연구에 임할 때는 실제로 NSAID와 *H. pylori* 감염이 서로 밀접한 상관관계가 있을 가능성을 감안해야 할 것이다.<sup>11</sup>

여러 상반된 연구 결과의 이유로는 두 인자 간의 상호작용 외에도 연구 방법론적인 오류, 즉 대조군의 연령이나 성비의 짝짓기 실패, 치료기간의 변수, NSAID 약제종류, 노출 정도 및 용량의 차이, 상부위장관 출혈의 다른 인자에 의한 교란 효과, *H. pylori* 균주별 특성 차이 등을 들 수 있다. 이 등<sup>22</sup>의 연구에서 환자-대조군의 특성을 볼 때 소화기 증상을 주소로 내시경 검사를 시행받은 사람중 환자군에 대해 연령과 성비가 짝지워진 집단을 대조군으로 하였다. 내시경 소견에 대한 언급이 없었으나 이 대조군은 환자군에 비해 과거병력이나 질환 등 여러 면에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 환자-대조군 연구의 특성상 연구자가 이미 그 원인에 의한 결과, 과거에 어떤 연관 요소가 있었는가 없었는가를 알아본다는 점에서 일종의 후향적 연구라 할 수 있다. 그러나 이런 연구의 단점은 가장 적절한 대조군 집단을 선택하는 것이 어렵다는 것이다. 즉 비교 집단을 선택하는데 있어 환자군과 유사하면서 일반 집단을 대변할 수 있는 그런 모든 요소들을 다 갖춘, 그래서 정확한 연구 결과를 낼 수 있는 대조군을 정확히 선정하기에 어려움이 있다. 대조군의 선정을 병원에 내원하였거나 입원한 이를 이용할 경우 감안해야 할 통계학적 오류, 즉 Berkson의 오류의 위험이 크다.<sup>23</sup> 이는 연구 대상을 선정할 때 각 집단을 이루고 있는 각 개체가 동일한 확률로 연구 대상으로 선정되지 않고 어떤 특정한 조건을 가진 사람들에게 뽑힐 기회가 편중됨으로써 오는 선택편견의 문제 중의 하나다. 즉 입원 환자를 대상으로 하는 환자 대조군 연구에서 병원에 입원한다는 특수조건에 연유되어 발생하는 오류를 뜻한다. 본 연구에서 이용된 대조군이 적절한 대표성을 지녔는지에 대한 의문을 가질 수 있으며 대부분의 환자 대조군 연구와 마찬가지로 그 한계를 가질 수밖에 없을 것이다. 중요한 점은 출혈성 소화성 궤양 환자군과 비출혈(합병증이 수반되지 않은) 단순 소화성 궤양 환자군과 궤양이 없는 대조군은 명백히 다른 성격을 가진 집단일 수 밖에 없다는 것이다. 이러한 집단들 사이의 *H. pylori* 감염률의 뚜렷한 차이는 출혈성 소화성 궤양 환자의 특성을 규명하는데 여러 요인

으로 존재한다. 출혈성 소화성 궤양 환자가 단순 소화성 궤양의 합병증이라는 점을 감안한다면 오히려 단순 소화성 궤양 환자를 대조군으로 한 연구가 소화성 궤양 환자에서 출혈의 문제를 일으킬 수 있는 위험인자를 찾는 데 도움이 될 수도 있다.<sup>11</sup>

*H. pylori*의 환자-대조군 연구에서 또 하나의 지적사항은 *H. pylori* 진단 검사방법의 민감도 문제다. 이 등<sup>22</sup>의 연구에서 저자는 침습적 검사와 혈청 검사를 모두 수용해서 *H. pylori* 감염을 정의하였으나 출혈성 소화성 궤양 환자에서 *H. pylori* 감염률은 진단검사 방법의 종류에 따라 다른 결과가 나올 수 있다. 연구 보고에 따르면 신속유레아제 검사는 급성 상부위장관 출혈로 내원하는 환자에서 민감도가 떨어진다.<sup>24,26</sup> 연구에 따르면 출혈 십이지장궤양에서 신속유레아제 검사(CLO™ 검사)의 민감도는 조직 검사, 배양검사와 신속유레아제 검사를 합쳐서 시행하는 것에 비해 감소하였지만 출혈하지 않는 소화성 궤양에서는 차이가 없다.<sup>26</sup> 그러나 검사의 민감도 문제를 떠나서도 실제 출혈성 소화성 궤양의 *H. pylori* 감염률은 비출혈성 소화성 궤양에 비해 낮다.<sup>11,27</sup> 또한 H<sub>2</sub>수용체 차단제나 PPI제제를 사용할 때 신속유레아제 검사의 민감도가 떨어질 수 있으며,<sup>28,29</sup> *H. pylori* 균주의 특성도 영향을 줄 수 있다. 실제로 *cagA* 양성 균주가 출혈과 상관관계가 높다. *H. pylori* 감염이 있는 경우 특히 *cagA* 양성 균주가 있을 때 NSAID에 의한 위십이지장 점막의 손상에 보호효과가 있다는 보고는 매우 흥미롭다.<sup>30</sup> 또한 NSAID 약제의 다양성이나 용량, 투여기간과 흡연력 등에 대한 감안이 필요할 것이다.<sup>30,31</sup>

합병증이 없는 소화성 궤양에서의 NSAID의 효과에 관한 연구를 종합한 메타분석을 보면 대략적으로 *H. pylori* 양성 NSAID 사용자의 궤양 빈도는 41.7%인 반면 *H. pylori* 음성 NSAID 사용자의 궤양 발생빈도는 25.9%로 비차비(Odd ratio)는 약 2.12 (1.68-2.67)이다. 연령과 성비를 짝짓기 한 대조군 연구만을 볼 때에도 비차비는 유사하게 3.53 (2.16-5.75)로 나옴을 알 수 있다.<sup>32</sup> NSAID 사용자와 비사용자 사이의 합병증이 병발되지 않은 단순 소화성 궤양을 대상으로 *H. pylori* 감염률을 조사한 결과 NSAID 사용자에서 46.8%, 대조군에서 46.0%로 양군간에 유의한 차이를 발견할 수가 없었으며(통합 비차비 0.88 [95% CI 0.28-2.79]), 이 등<sup>22</sup>의 연구 보고에서도 이와 유사한 결과를 보였다. 그러나 메타분석에서 소화성 궤양의 발생 빈도는 *H. pylori* 감염과 상관없이 NSAID 사용자에서 유의하게 대조군에 비해 더 흔하였다[35.8% vs 8.3%; 통합 비차비 5.14 (1.35-19.6)]. 메타분석에 따르면 *H. pylori* 감염이 있을 때 NSAID의 사용은 소화성 궤양의 위험을 3.55배 증가시키며 유사하게 NSAID 사용자에서 *H. pylori* 감염은 소화성 궤양의 위험을 3.53배 증가시킨다. 한편 NSAID 사용하면서 *H.*

*pylori* 감염 양성자와 *H. pylori* 감염 음성 대조군을 비교하여 보았을 때 비교위험도는 6.11까지 증가함을 볼 수 있다. 이러한 분석 결과를 토대로 보면 소화성 궤양의 출혈에 있어서 *H. pylori*와 NSAID 사용의 위험도는 서로 더해지는 인자(additive factor)임을 알 수 있다.<sup>32</sup>

현재까지의 대부분의 상부위장관 출혈에서 NSAID의 역할에 대한 환자 대조군 연구는 소화성 궤양의 위치에 따른 분석은 시도하지 않았다. NSAID 사용자에서 *H. pylori* 감염이 십이지장궤양과 마찬가지로 위궤양에서도 중요한 원인이 될 수 있느냐는 아직 해결되지 않은 문제다.<sup>33,34</sup> 메타분석에 따르면 NSAID사용 환자군과 비사용 대조군에서 *H. pylori* 감염은 십이지장궤양에 비해서는 덜 유의하게 위궤양과 관련있다. 비록 대상 환자수가 적지만 이러한 결과는 NSAID 사용은 위궤양에, *H. pylori* 감염은 십이지장궤양에 더 밀접하게 관련된다는 것을 시사하는 소견이다. 혼합된 환자군의 설정이 상반되는 연구결과와 한 원인이 될 수 있다는 점에서 미래의 연구는 위궤양과 십이지장궤양을 분리해서 연구하는 것이 바람직하다 할 것이다.

내시경으로 진단되는 NSAID 연관 위십이지장 점막 병변의 경우 많은 수에서 증상과의 상관관계가 별로 없다는 사실 때문에 내시경에서 발견되는 위 십이지장궤양의 임상적 중요성에 대한 논란이 있어 왔다.<sup>35</sup> 따라서 소화성 궤양의 중요 합병증 중의 하나인 출혈성 소화성 궤양에 대한 NSAID와 *H. pylori* 감염의 영향에 대한 연구는 보다 중요하고 임상적으로 큰 의의를 가진다. 위궤양과 십이지장궤양의 *H. pylori* 감염률은 서로 다르며 따라서 대상환자군의 성격과 궤양의 종류가 *H. pylori*의 감염률에 영향을 미칠 수 있음을 주시해야 한다. 메타분석을 보면 대체적으로 환자군에서의 *H. pylori* 감염률은 73.6%로 대조군의 67.3%에 비해 높아서 상대적인 비차비는 1.67 (95% 신뢰구간 1.02-2.72)이다. 환자군에서의 NSAID 사용률은 59.7%로 대조군의 27.4%에 비해 비차비로 4.79 (3.78-6.06)을 보인다.<sup>32</sup> 연령 및 성비에 대응시킨 대조군을 포함한 연구를 주로 조사해 보면 이러한 연구들의 통합 *H. pylori* 감염률이 검사 방법의 종류에 관계없이 환자군에서 70.2%, 대조군에서 56.1%로 비차비는 1.79 (0.97-3.32)로 나온다.<sup>15,27,36,37</sup> 혈청 검사를 이용한 연구의 경우 비차비는 2.13 (1.38-3.31)으로 비혈청학적 검사를 이용한 연구의 1.42 (0.38-5.28)에 비해 약간 높다. 환자 대조군 연구를 종합해 보면 종합적인 NSAID 사용률이 환자군에서 58.6%로 대조군의 23.5%에 비해 높아서 통합 비차비는 4.85 (3.77-6.23)이다. 이 두 가지 인자를 복합하여 보면 *H. pylori* 양성 NSAID 복용자와 *H. pylori* 음성 NSAID 비사용 대조군환자를 비교하였을 때 출혈성 소화성 궤양의 위험도는 6.13 (3.93-9.56)이었다. 이 값은 *H. pylori* 감염의 비교위험도<sup>35</sup>와 NSAID의 비교위험

도(4.85)를 합산한 값과 거의 같다. 이러한 결과는 출혈성 소화성 궤양에서 NSAID 사용과 *H. pylori* 감염은 서로 중요한 역할을 하게 되며 NSAID가 주된 작용을 하면서 상호간에 부가적인 역할을 함을 알 수 있다.

마지막으로 중요한 문제는 만성적인 NSAID 사용에서 발생한 소화성 궤양에서 *H. pylori* 치료효과에 대한 문제다. 사실 이 경우 *H. pylori* 감염의 치료가 어떤 효과를 가져올 것인가에 대해서는 임상에서 많은 논란을 불러일으키고 있다. 이 문제에 대한 논란은 두개의 대표적인 임상 논문으로 설명될 수 있다.<sup>20,21</sup> 이 두 논문은 대상환자의 성격이나 연구 방법에 있어서 서로 차이를 보이고 있으며, 이러한 이유로 서로 상반된 임상결과를 보고하고 있다. 따라서 *H. pylori* 제균치료가 NSAID 사용자에서 궤양의 치유를 더디게 하는지는 아직 논란이 많다.<sup>18,19</sup> Chan 등은 195명의 *H. pylori* 양성 NSAID 연관 출혈성 궤양 환자에서 제균치료는 항산분비 억제치료에 비해서 궤양의 치유를 더디게 하지 않는다고 하였다.<sup>18</sup> 반면에 Bianchi Porro 등은 *H. pylori* 제균치료가 비록 궤양의 재발률을 약 15% 정도 낮추는 효과를 주었지만 상대적으로 궤양의 치유율을 떨어뜨렸다고 보고하였다.<sup>19</sup> *H. pylori* 제균치료가 저용량 아스피린 사용자의 궤양 재출혈을 억제하는데 있어서 omeprazole 유지요법과 거의 유사한 효과가 있었으나 나프록센을 복용하는 환자의 경우에는 효과가 없는 경우도 있다.<sup>38</sup> 이러한 결과는 정기적인 NSAID 사용자에서 궤양의 재출혈의 고위험군의 경우 제균치료가 산분비 억제제의 유지요법치료를 대체할 수 없음을 제시하지만 향후 이에 대한 보다 장기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

## 참고문헌

- Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-772.
- Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-2099.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *Br Med J* 1995;310:827-829.
- Svanes C, Ovrebø K, Soreide O. Ulcer bleeding and perforation: non-steroidal anti-inflammatory drugs or *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996;220(suppl): 128S-131S.
- Ng TM, Fock KM, Khor JL, et al. Non-steroidal

- anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* and bleeding gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:203-209.
6. Wilcox CM, Shalek KA, Cotsonis G. Striking prevalence of over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Arch Intern Med* 1994;154:42-46.
  7. Atherton JC. *H. pylori* virulence factors. *Br Med Bull* 1998;54:115-120.
  8. Weil J, Langman MJ, Wainwright P, et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31.
  9. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1993; 153:1665-1670.
  10. Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastroduodenal injury; the role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1992;102:1899-1905
  11. Okan A, Tankurt E, Aslan BU, Akpınar H, Simsek I, Gonen O. Relationship between non-steroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection in bleeding or uncomplicated peptic ulcers: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:18-25.
  12. Konturek JW, Dembinski A, Konturek SJ, Stachura J, Domschke W. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continued administration of aspirin in humans. *Gastroenterology* 1998;114:245-255.
  13. Laine L, Cominelli F, Sloane R, Casini-Raggi V, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. Interaction of NSAIDs and *Helicobacter pylori* on gastrointestinal injury and prostaglandin production: a controlled double-blind trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:127-135.
  14. Labenz J, Peitz U, Kohl H, et al. *Helicobacter pylori* increases the risk of peptic ulcer bleeding: a case-control study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:110-115.
  15. Wu CY, Poon SK, Chen GH, Chang CS, Yeh HZ. Interaction between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:234-237.
  16. Chan FK, Sung JJ. How does *Helicobacter pylori* infection interact with non-steroidal anti-inflammatory drugs? *Baillieres Clin Gastroenterol* 2000;14:161-172.
  17. Hawkey CH. *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Hunt RH, Tytgat GN, eds. *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure* 2000. London: Kluwer Academic Publishers, 2000:461-466.
  18. Chan FK, Sung JJ, Suen R, et al. Does eradication of *Helicobacter pylori* impair healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated bleeding peptic ulcers? A prospective randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1201-1205.
  19. Bianchi Porro G, Parenter F, Imbesi V, MOntrone F, Caruso I. Role of *Helicobacter pylori* in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in longterm NSAID users; response to omeprazole dual therapy. *Gut* 1996;39:22-26.
  20. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-979.
  21. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al., Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet* 1998;352:1016-1021.
  22. Lee SW, Kim HY, Park SH, et al. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs in upper gastrointestinal bleeding. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:13-18.
  23. Berkson J. Limitations of the application of 4-fold tables to hospital data. *Biometric Bull* 1946;2:47-53.
  24. Tu TC, Lee CL, Wu CH, et al. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999;49:302-306.
  25. Colin R, Czernichow P, Baty V, et al. Low sensitivity of invasive tests for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with bleeding ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:31-35.
  26. Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1166-1170.
  27. Pilotto A, Leandro G, Di Mario F, Franceschi M, Bozzola L, Valerio G. Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: a case-control study. *Dig Dis Sci* 1997;42:586-591.
  28. Lerang F, Moum B, Mowinckel P, et al. Accuracy of seven different tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the impact of H2-receptor antagonists on test results. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:364-369.
  29. Dickey W, Kenny BD, McConnell JB. Effect of proton pump inhibitors on the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:289-293.

30. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, Logan RF, Hawkey CJ. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:497-506.
  31. Sontag S, Graham DY, Belsito A, et al. Cimetidine, cigarette smoking, and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1984;11:659-693.
  32. Huang J-Q, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
  33. Kordecki H, Kurowski M, Kosik R, Pilecka D. Is *Helicobacter pylori* infection a risk or protective factor for mucosal lesions development in patients chronically treated with acetylsalicylic acid? *J Physiol Pharmacol* 1997;48:85-91.
  34. Graham DY, Lidsky MD, Cox AM, et al., Long-term nonsteroidal antiinflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991;100:1653-1657.
  35. Hunt RH. NSAID-induced gastric ulcers: exploring the silent dilemma. *Can J Gastroenterol* 1990;4:8990.
  36. Santolaria S, Lanas A, Benito R, Perez-Aisa MA, Montoro M, Sainz R. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1511-1518.
  37. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, Reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K. *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999;116:1305-1309.
  38. Chan FK, Chung SC, Suen BY, et al., Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
-