

12. *Mittendorf R., Montag A.G., MacMillan W. et al.* Components of the systemic fetal inflammatory response syndrome as predictors of impaired neurologic outcomes in children // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 188. – P. 1438–1446.
13. *Naccasha N., Hinson R., Montag A. et al.* Association between funicitis and elevated interleukin-6 in cord blood // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 97. – P. 220–224.
14. *Thomas W., Seidenspiner S., Kramer B.W. et al.* Systemic fetal inflammation and reduced concentrations of macrophage migration inhibitory factor in tracheo-bronchial aspirate fluid of extremely premature infants // *Am. J. Obstet Gynecol.* – 2008. – Vol. 198. – P. 64.e1–64.e6.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА

© Степченко А.А., Прибылова Н.Н., Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В., Григорьева Т.М.

Кафедра внутренних болезней ФПО, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

Определение фенотипа окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью позволяет персонализировать подходы к противоязвенной терапии, что приводит к достижению максимальной клинической эффективности (более быстрому купированию болевого и диспепсического синдромов, изменению кислотности желудочного сока, эрадикации *Helicobacter pylori*) и экономической рентабельности лечения, тем самым оказывая существенное влияние на прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: язвенная болезнь, *Helicobacter pylori*, фенотип окислительного метаболизма.

DEPENDENCY OF EFFICIENCY OF PERSONALIZED PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DEPENDING ON PHENOTYPE OF OXIDIZING METABOLISM

Stepchenko A.A., Pribylova N.N., Filippenko N.G., Povetkin S.V., Grigorieva T.M.

Department of Internal Disease FPE, Department of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy
of the Kursk State Medical University, Kursk

Determination of the phenotype of oxidizing metabolism allows to personalize the dosage of the drugs in treatment of the patients with peptic ulcer. This approach allows to reach maximum efficiency and economic profitability of the treatment that leads to stop pain and dyspepsia, to change pH, to eradicate *Helicobacter pylori*, thus, making essential impact on the forecast of the disease and quality of life of patients.

Keywords: peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, phenotype of oxidizing metabolism.

Язвенная болезнь (ЯБ) представляет собой одну из наиболее важных для общества медицинских проблем [4, 5]. По данным мировой статистики ЯБ встречается у 15% населения земного шара [19]. От осложнений, связанных с неэффективностью лекарственной терапии, ежегодно в России умирает около 6000 человек трудоспособного возраста [3]. Отсутствие четких критериев выбора рациональной фармакотерапии, позволяющих обеспечить персонифицированный подход к лечению [6], обуславливает актуальность и необходимость проведения исследований в этом направлении. При этом следует отметить, что фармакологические исследования установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства [7, 13]. В одних случаях это приводит к увеличению концентрации в организме принимаемых лекарственных веществ и проявлению их токсического действия, в других - к низкой концентрации лекарств и недостаточным терапевтическим эффектам [9].

К настоящему времени установлено, что одной из основных предпосылок управляемой фармакотерапии являются показатели фармакокинетики каждого препарата у конкретного больного. Однако широкое выполнение фармакокинетических исследований в лечебном процессе лечебно-

профилактических учреждений до настоящего времени остается невыполнимой задачей [9].

В связи с этим более предпочтителен путь оценки окислительного метаболизма с помощью препаратов-маркеров (тест-препаратов) [14, 15], который может стать основой оптимизации фармакотерапии ЯБ и позволит улучшить прогноз заболевания и качество жизни пациентов, а также способствовать решению одной из наиболее важных современных задач медицины – обоснования экономических аспектов стратегии и тактики лечения больных ЯБ.

Целью исследования явилось изучение эффективности персонализированной терапии больных язвенной болезнью, основанной на фармакокинетическом подходе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование был включен 171 больной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ассоциированной с *Helicobacter pylori* (НР), из них 132 мужчин и 39 женщин в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст обследованных пациентов составил $33,6 \pm 10,4$ года), рандомизированных по основным клинико-функциональным и социально-демографическим показателям:

полу, возрасту, длительности заболевания, числу обострений в год, размерам язвенного дефекта. Пациенты были полностью информированы о целях, задачах и содержании исследования.

Длительность ЯБ колебалась от 1 года до 29 лет. Верификация ЯБ проводилась эндоскопически. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие одного язвенного дефекта диаметром до 1,5 см, идентификация *Helicobacter pylori* (НР) с помощью дыхательного уреазного теста до лечения и через 4 недели после окончания терапии двумя методами (быстрый уреазный тест и дыхательный уреазный тест) [20].

Схема базисной терапии включала блокатор Н+К+-АТФазы – омепразол (Ультоп, KRKA), кларитромицин (клацид, Abbott laboratories) и амоксициллин (флемоксин, "Yamanouchi"). Все обследованные изначально методом случайной выборки рандомизировались на 2 группы: в основную группу вошли 86 больных ЯБДПК: 14 человек (16,3%) с очень медленным фенотипом окислительного метаболизма, 38 пациентов (44,2%) – с медленным фенотипом и 34 больных (39,5%) – с быстрым фенотипом окислительного метаболизма), терапия которых включала дозозависимые от фенотипа окислительного метаболизма режимы лечения. Суточная дозировка препаратов подбиралась индивидуально в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма. При очень медленном фенотипе окислительного метаболизма назначалась противоязвенная схема в стандартных дозировках: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин – 1 г 2 раза в сутки. При медленном фенотипе окислительного метаболизма использовалась схема омепразол 60 мг/сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 1 г 2 раза в сутки. Больные с быстрым фенотипом окислительного метаболизма получали противоязвенную терапию в виде омепразола 40 мг 2 раза в сутки, амоксициллина 2 г в сутки, кларитромицина 1 г в сутки.

Группу сравнения (n=85) составили 13 (15,3%) больных ЯБДПК с очень медленным фенотипом метаболизма, 38 пациентов (44,7%) – с медленным фенотипом и 34 человека (40%) с быстрым фенотипом окислительного метаболизма, получавших стандартную схему терапии: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 2 г в сутки, кларитромицин 1 г в сутки.

Клиническая эффективность индивидуальных схем терапии оценивалась по срокам купирования болевого, диспепсического синдрома, симптома Менделя (симптома перигастрита) и скорости заживления язвенного дефекта, а также с применением 10-балльной визуально-аналоговой шкалы [20].

Для определения фенотипа окислительного метаболизма использовалась разработанная в лаборатории фармакокинетики Курского государственного медицинского университета методика определения зуфиллина в биожидкости (слюна), с последующим количественным определением его содержания методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [14, 15].

Дыхательный уреазный тест проводился с помощью устройства для экспресс-диагностики хеликобактериоза дыхательным методом (in vivo) ХЕЛИК®-тест-«АМА», быстрый уреазный тест – с использованием тест-системы ХЕЛПИЛ® производства фирмы ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики», г. Санкт-Петербург,

Исследование качества жизни осуществляли с помощью специализированного опросника [12] оценки тяжести гастроэнтерологических симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) до лечения, на 7-й и 14-й день терапии.

В нашей работе проведен фармакоэкономический анализ по соотношению «стоимость-эффективность» [11, 16, 17] для схем лечения в группах обследованных больных. Эффект лечения оценивали по количеству больных с успешной эрадикацией НР. При проведении фармакоэкономического анализа учитывалась средняя стоимость препаратов, входивших в 7-дневный курс эрадикационной терапии, по данным аптечной сети г. Курска.

Работа выполнена в дизайне простого рандомизированного исследования в параллельных группах больных. В течение месяца до исследования больные не принимали препараты, к которым чувствительна НР. Биохимические и функциональные методы исследования проводили по общепринятым методикам. Данные подвергнуты статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

В нашей работе было проведено изучение клинического эффекта проводимой терапии больных ЯБДПК в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма (табл. 1). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о достоверно более быстром купировании болевого ($4,8 \pm 1,2$ сут.) синдрома, исчезновении симптома Менделя ($7,8 \pm 2,8$ сут.) и большей скорости рубцевания 1 мм язвенного дефекта ($3,4 \pm 1,1$ сут.) у больных основной группы в сопоставлении с группой сравнения, причем различия в обследуемых группах в большей степени обусловлены подгруппами быстрых и медленных «окислителей».

Следует отметить, что в процессе лечения в основной группе не обнаружено достоверной разницы в купировании симптомов заболевания между подгруппами с различным фенотипом окислительного метаболизма, в то же время в группе сравнения сроки купирования болевого синдрома ($4,7 \pm 2,1$), симптома Менделя ($7,3 \pm 2,2$), скорости рубцевания язвы ($3,2 \pm 1,1$) были достоверно меньше в подгруппе очень медленных «окислителей» (табл. 1).

При изучении болевого и диспепсического синдромов с использованием 10-балльной визуально-аналоговой шкалы установлено, что до ле-

чения у пациентов основной группы и группы сравнения достоверных различий в клинической картине не наблюдалось. В то же время при анализе симптомов заболевания у больных ЯБДПК в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма до проведения терапии отмечено, что у пациентов с быстрым фенотипом окислительного метаболизма выраженность болевого синдрома ($5,6 \pm 1,4$) была ниже (рис. 1), чем в подгруппах больных с медленным и очень медленным метаболизмом ($6,7 \pm 1,8$ и $7,5 \pm 1,9$ соответственно, $p < 0,05$).

Таблица 1

Распределение больных ЯБДПК по скорости окислительного метаболизма в зависимости от клинического эффекта проводимой терапии

Симптомы заболевания	Основная группа (n=86) М ± σ			Группа сравнения (n=85) М ± σ		
	Фенотип окислительного метаболизма					
	Быстрый	Медленный	Оч. медленный	Быстрый	Медленный	Оч. медленный
	34	38	14	34	38	13
	1	2	3	4	5	6
Болевой синдром, сутки	5,2±2,4	4,8±2,0	4,5±2,1	7,9±2,8*1	6,5±2,3*2,4	4,7±2,1*4,5
	4,8±2,2			6,4±2,4**		
Диспепсический синдром, сутки	4,4±1,8	5,2±1,7	6,5±2,1	5,1±1,9	5,4±1,7	6,7±2,4*4,5
	5,4±1,9			5,7±2,0		
Симптом Менделя, сутки	8,2±2,9	7,8±2,8	7,4±2,7	10,6±3,2*1	9,2±2,9*2,4	7,3±2,2*4,5
	7,8±2,8			9,0±2,8**		
Скорость рубцева- ния 1 мм язвы, сутки	3,8±0,9	3,4±1,0	3,1±1,3	4,5±1,4*1	3,8±1,3*4	3,2±1,1*4
	3,4±1,1			3,8±1,3**		

Примечание. * – достоверность различий между подгруппами ($p < 0,05$); ** – достоверность различий между группами сравнения ($p < 0,05$).

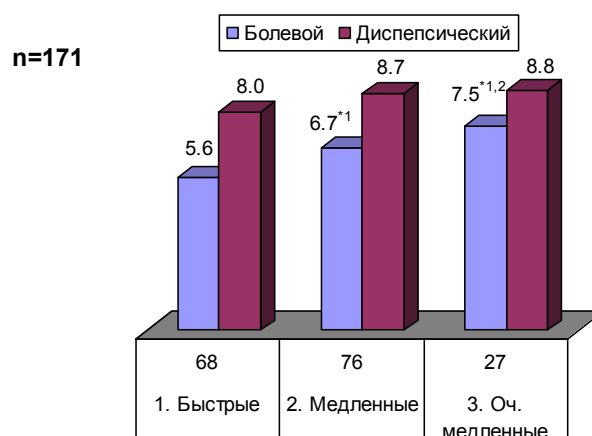


Рис. 1. Выраженность исходного уровня (по шкале ВАШ) болевого и диспепсического синдромов у больных ЯБДПК с различными фенотипами окислительного метаболизма.

При оценке влияния терапии (7-й день) на клинические проявления ЯБДПК по данным 10-балльной визуально-аналоговой шкалы отмечено снижение выраженности болевого и диспепсического синдромов ($3,8 \pm 1,3$ и $4,7 \pm 1,5$ балла соответственно, $p < 0,05$) у больных основной группы, причем за счет подгрупп с быстрым и медленным фенотипом окислительного метаболизма. Внутри основной группы достоверной разницы между подгруппами больных с различным фенотипом окислительного метаболизма выявлено не было, в то же время в группе сравнения более быстрое ($p < 0,05$) купирование болевого синдрома выявлено в подгруппе очень медленных «окислителей» ($3,7 \pm 1,3$) в сравнении с медленными ($4,9 \pm 1,6$) и быстрыми ($5,8 \pm 1,8$) «окислителями».

Следует отметить, что в обеих группах диспепсический синдром в подгруппе очень медленных «окислителей» купировался медленнее, чем у быстрых и медленных «окислителей», что, по всей видимости, связано с побочным действием больших, для этой скорости метаболизма, доз препаратов.

При проведении рН-метрии в основной группе и группе сравнения до лечения выявлена умеренная гиперацидность. В подгруппе больных с очень медленным фенотипом окислительного метаболизма определена более выраженная гиперацидность ($1,3 \pm 0,14$) в сравнение с быстрыми «окислителями» ($1,6 \pm 0,18$, $p < 0,05$).

У больных ЯБДПК основной группы рН желудочного сока была достаточной для успешной эрадикации НР ($3,97 \pm 0,25$). Этот показатель в группе сравнения составил $3,46 \pm 0,26$ ($p < 0,05$), преимущественно за счет подгруппы больных с быстрым и медленным фенотипом окислительного метаболизма.

Известно, что антихеликобактерная терапия считается основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых заболеваний, что отражено в международных (Маастрихтские соглашения-1-3, соответственно 1996, 2000 и 2005 гг.) и Российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных [3, 4, 5, 17, 18], причем схема считается эффективной, если частота эрадикации НР превышает 80% [12, 19].

В нашем исследовании эрадикация НР в основной группе больных ЯБДПК по данным дыхательного уреазного теста произошла в 83,7% случаев, по данным быстрого уреазного теста в 89,3% случаев. Определено достоверное различие в частоте эрадикации в основной группе и группе сравнения: более высокая частота эрадикации установлена в основной группе, как по данным дыхательного уреазного теста ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,04$), так и быстрого уреазного теста ($\chi^2 = 4,6$, $p = 0,03$).

При анализе частоты эрадикации НР в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма, выявлено, что в основной группе эрадикация была достаточно высокой (более 80%) и одинаковой во всех подгруппах (рис. 2). Частота эрадикации НР в группе сравнения была достоверно ниже в подгруппе быстрых (62%) и медленных (66%) «окислителей» по сравнению с очень медленными окислителями (93%, $\chi^2 = 6,8$, $p = 0,04$).

При исследовании качества жизни (КЖ) по показателям опросника GSRS достоверной разницы исходных показателей у больных ЯБДПК до лечения не было (рис. 3).

Изучение влияния терапии на показатели КЖ у больных ЯБДПК выявило следующие закономерности: отмечено достоверное ($p < 0,05$) уменьшение уровня показателей по шкалам «боль» ($7,6 \pm 1,9$), «рефлюкс» ($6,4 \pm 1,5$), «диспепсия» ($6,2 \pm 1,9$) в обеих группах уже на 7-й день лечения (рис. 3). По шкалам «диарея» и «запор» значимые изменения наблюдались только к 14-му дню ($3,6 \pm 0,8$ и $5,5 \pm 1,6$ соответственно). В основной группе отмечены достоверно ($p < 0,05$) более низкие относительно группы сравнения показатели шкал опросника «боль» и «диспепсия» на 7-й и 14-й день, по шкале «рефлюкс» – на 14-й день. По шкалам «диарея» и «запор» достоверных различий в группах не выявлено. При анализе шкалы суммарного измерения достоверно ($p < 0,05$) более низкие показатели определены на 14-й день терапии в основной группе ($23,7 \pm 6,0$). В группе сравнения этот показатель составил $27,2 \pm 6,2$.

При анализе эффективности влияния терапии на КЖ больных ЯБДПК (опросник GSRS) между группами в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма были получены следующие результаты: в основной группе достоверных отличий по показателям опросника GSRS в подгруппах с быстрым, медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма, зарегистрировано не было; у пациентов с быстрым фенотипом окислительного метаболизма основной группы и группы сравнения на 14-й день установлены достоверные различия по показателям - «боль» ($5,3 \pm 0,8$ и $9,0 \pm 1,6$ соответственно), «рефлюкс» ($4,5 \pm 1,1$ и $6,2 \pm 1,6$ соответственно), «диспепсия» ($3,5 \pm 1,3$ и $5,2 \pm 1,1$ соответственно) и «шкале суммарного измерения» ($22,6 \pm 5,4$ и $30,1 \pm 6,3$ соответственно, $p < 0,05$). Такие же закономерности выявлены в подгруппах с медленным фенотипом окислительного метаболизма. При этом следует подчеркнуть, что различий между очень медленными «метаболикитами», кроме шкалы «диспепсия», в группах обследованных больных выявлено не было. Обращает на себя внимание тот факт, что в обеих группах у пациентов с очень медленным фенотипом окислительно-

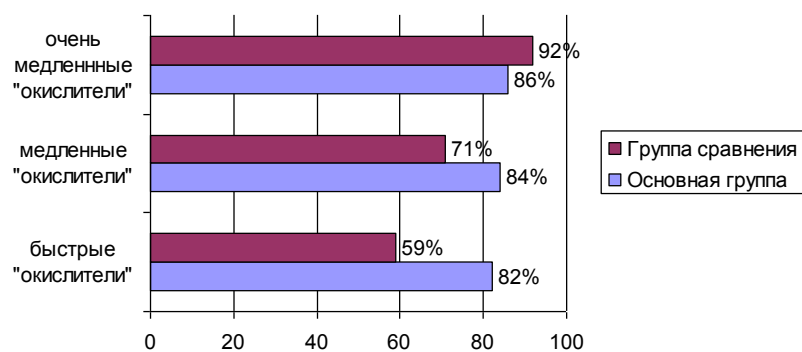


Рис. 2. Частота эрадикация НР у больных ЯБДПК в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма.

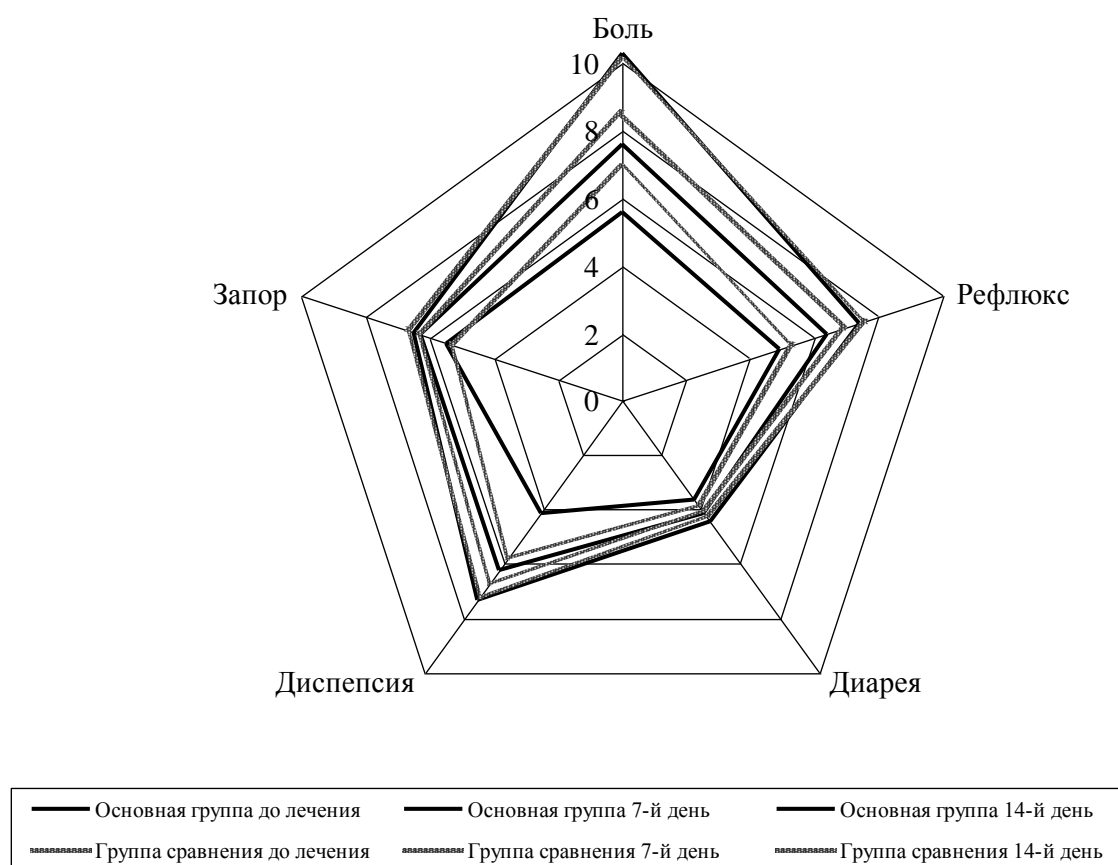


Рис. 3. Исследование качества жизни у обследуемого контингента.

го метаболизма показатель синдрома диспепсии не уменьшился по сравнению с исходными значениями, что, по всей видимости, могло быть связано с побочным действием лекарственных препаратов, возникшим из-за особенностей окислительного метаболизма у пациентов с ЯБДПК.

Таким образом, проведенные исследования показали, что клиническая эффективность проводимой противоязвенной терапии и результативность ее действия на КЖ пациентов существенно зависит от фенотипа окислительного метаболизма.

Следует отметить, что, несмотря на внедрение в практику современных эффективных лекар-

ственных схем препаратов, в лечении больных ЯБ остается много нерешенных проблем. Успех лечения зависит от рационального использования лекарственных средств, включающего в себя три тесно связанных аспекта: клиническую эффективность, безопасность и экономичность лечения [2, 8]. Международный опыт показывает, что рациональное применение лекарственных средств является наиболее эффективным способом оптимизации бюджета здравоохранения. Как известно, концепцией рационального использования лекарственных средств является проведение фармакотерапии, адекватной клиническому состоянию в дозах, соответствующих индивидуальным особенностям пациента, в течение оптимального

Таблица 2

Анализ «стоимость-эффективность» эрадикации НР у больных с различным фенотипом окислительного метаболизма

Показатель	Основная группа (n=86) М ± σ			Группа сравнения (n=85) М ± σ		
	Фенотип окислительного метаболизма					
	«Быстрый»	«Медленный»	«Оч. мед- ленный»	«Быстрый»	«Медленный»	«Оч. мед- ленный»
	34	38	14	34	38	13
Суммарная стоимость лечения больных в под- группах, руб.	51000	54340	19180	46580	52060	17810
Количество боль- ных, у которых эрадикация НР ока- залась успешной	28	32	12	20	27	12
Затраты, приходя- щиеся на одного вылеченного боль- ного	1821,4	1698,1	1598,3	2329,0	1928,1	1484,2

периода времени и с минимально возможными затратами [6, 8]. Ее целью ставится достижения не только ближайших результатов, но и отдаленных хороших исходов заболевания, прежде всего улучшения качества жизни больных, а следовательно, оказывает значительное влияние как на затраты здравоохранения, так и общества в целом.

Проведенные исследования показали, что в основной группе в подгруппах быстрых и медленных окислителей стоимость терапии одного вылеченного от инфекции НР больного была меньше, чем в аналогичных подгруппах группы сравнения (табл. 2).

Таким образом, фармакоэкономические исследования свидетельствуют об экономической рентабельности персонализированного подхода к терапии больных ЯБДПК.

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Эффективность антихеликобактерной терапии ЯБДПК в значительной степени зависит от скорости окислительного метаболизма антисекреторных препаратов. У больных ЯБДПК с очень медленным фенотипом окислительного метаболизма обеих групп имела место наибольшая выраженность болевого синдрома и гиперацидность желудочного сока в сравнении с пациентами с быстрым и медленным фенотипом окислительного метаболизма.

2. Персонализация лечения больных ЯБ путем применения дозозависимой от фенотипа окислительного метаболизма антихеликобактер-

ной терапии, характеризуется большей результативностью влияния на динамику клинических симптомов, эрадикацию НР и является экономически более рентабельной по сравнению с традиционным фармакологическим лечением.

3. Персонализированный подход к терапии оказывает существенное влияние на показатели качества жизни пациентов с ЯБДПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И., Лисица А.В., Петушкова Н.А., Карузина И.И. Цитохромы Р-450, лекарственная болезнь и персонифицированная медицина. Часть I // Клин. медицина. – 2008. – № 4. – С. 4–8.
2. Васькова Л.Б., Мусина Н.Э. Методы и методики фармакоэкономических исследований. Учеб. пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 112 с.
3. Григорьев П.Я. Рекомендации врачу по лечению больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. – М.: ГМЦ МЗ РФ, РГМУ МЗ РФ, 2002. – 4 с.
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
5. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
6. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук-во для практических врачей / под общ. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ЗАО «Издательство Литтера», 2007. – С. 310–324.
7. Исаков В.А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса // Клин. фармакология и терапия. – 2003. – № 1. – С. 32–38.