

Показатели	Группы наблюдения							
Группы наблюдения (схемы лечения)	1-я n = 15		2-я n = 15		3-я n = 10		4-я n = 15	
Длительность терапии	12 недель		12 недель		12 недель		12 недель	
Количество больных с ремиссией	Абс %		Абс %		Абс %		Абс %	
	15	100	13	86,7	10	100	12	80

Таблица 6. Клиническая эффективность курсовой терапии ГЭРБ

Группы наблюдения	26 недель		36 недель		52 недели		76 недель		Всего	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%		
1 (n = 15)	-	0	1	6,7	2	13,3	3	20	6	40
2 (n = 15)	2	13,3	2	13,3	3	20	2	13,3	9	60
3 (n = 10)	1	10	-	10	1	10	1	10	3	30
4 (n = 15)	3	20	2	13,3	2	13,3	3	20	10	66,6

Таблица 7. Частота рецидивов ГЭРБ в динамике диспансерного наблюдения

среднем раньше на 4,2 и 3 дня соответственно. В остальных случаях отмечено существенное уменьшение интенсивности, частоты и длительности указанных симптомов. Зависимости клинического эффекта от методики контроля режима наблюдения не зарегистрировано. В связи с тем, что у некоторой части больных сохранялся болевой синдром, первичный курс лечения с использованием соответствующих схем был продлен до 12 недель без коррекции.

По завершении 12-недельного курса терапии (табл. 6) полная ремиссия была достигнута у всех больных основной и контрольной групп, получавших в качестве базовой терапии Омепразол Сандоз в суточной дозе 40 мг до достижения клинической ремиссии и 20 мг в течение последующего лечения в сроки до 12 недель. В группах, получавших комбинированную терапию, результат лечения был заметно хуже. Более низкий клинический эффект отмечался в группе больных, получавших лечение в амбулаторных условиях.

В долгосрочном проспективном наблюдении прослежены истории болезни 55 пациентов: 30 основной и 25 контрольной группы. Обращение к врачу с клиническими признаками ГЭРБ трактовалось как рецидив заболевания. В этом случае больному повторялась курсовая терапия.

Наибольшее число рецидивов за весь период наблюдения зарегистрировано у больных, получавших в качестве лечебного курса комбинацию H2-блокатора и прокинетики (табл. 7). Наиболее низкая частота рецидивов выявлена у больных, находившихся в режиме мониторингования с периодическим наблюдением и лечением в поликлинике и получавших в качестве монотерапии Омепразол Сандоз: 3 (30%) случая.

Выводы

Пациентам с ГЭРБ в старшем возрасте выбор режима монотерапии ИПП (Омепразол Сандоз) предпочтительнее по динамике клинических признаков заболевания, продолжительности сохранения эффекта лечения и улучшению приверженности пациентов терапии вследствие доступной стоимости препарата. В длительной перспективе оптимальным режимом динамического наблюдения является мониторингирование с периодическими визитами в поликлинику и лечением при необходимости.

©

Список литературы

1. Иваников О.И., Исаков В.А., Маев И.В. Рациональная диагностика и терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Тер. архив. 2004. № 2. С. 71–75.
2. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клиника заболевания, лечение // Болезни органов пищеварения. 2001. Т. 3, № 1. С. 19–24.
3. Collen M.J., Abdullian J.D, Chen Y.C. Gastroesophageal reflux disease in the elderly: more severe disease that requires aggressive therapy // Amer. J. Gastroenterol. 1995. Vol. 90. P. 1053–1057.
4. Donnellan C., Sharma N., Preston C., Moayyedi P. Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. CD003245.
5. Moayyedi P., Talley N.J. Gastro-oesophageal reflux disease // Lancet. 2006. Vol. 367, № 9528. P. 2086–100.
6. Mold J.W., Reed L.E., Davis A.B. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in elderly patients in a primary care setting // Amer. J. Gastroenterol. 1991. Vol. 86, № 8. P. 965–970.
7. Nealis T.B., Howden C.W. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? // Am. J. Ther. 2008. Vol. 15, № 6. P. 536–42.
8. Rai A., Orlando R. Gastroesophageal reflux disease // Curr. Opin. Gastroenterol. 1998. Vol. 14. P. 326–333.
9. Richter J.E. Gastroesophageal reflux disease in the older patient: presentation, treatment, and complications // Amer. J. Gastroenterol. 2000. Vol. 95, № 2. P. A.
10. Sharma N., Donnellan C., Preston C. et al. A systematic review of symptomatic outcomes used in oesophagitis drug therapy trials // Gut. 2004. № 53 (suppl. 4). P. 58–65.
11. Tutuian R., Katz P.O., Ahmed F., Korn S., Castell D.O. Over-the-counter H2-receptor antagonists do not compromise intragastric pH control with proton pump inhibitors // Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16, № 3. P. 473–7.
12. Van Pinxteren B., Numans M.E., Bonis P.A., Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastroesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. CD002095.
13. Zaczny J., Zamakhshary M., Sketris I., Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H2-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 21, № 11. P. 1299–312.

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «Сандоз».

А.А. Степченко^{1*}, Н.Г. Филиппенко²

УДК 616.33-002.44:616.342-002.44]-085

ГОУ ВПО Курский государственный медицинский университет

¹ кафедра внутренних болезней факультета последипломного образования

² кафедра клинической фармакологии

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СТАНДАРТОВ И ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Резюме

Обязательным компонентом этиологического лечения *Helicobacter pylori* (HP)-ассоциированных заболеваний является проведение антихеликобактерной терапии, однако современные стандартизированные схемы эрадикационного лечения не приводят к полному уничтожению HP. Определение фенотипа окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью (ЯБ) позволяет персонализировать подходы к противоязвенной терапии, что приводит к достижению максимальной клинической эффективности и эрадикации HP, оказывая существенное влияние на прогноз заболевания и качество жизни пациентов.

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

Abstract

Helicobacter pylori (HP) eradication therapy is a compulsory component of the etiological treatment of HP-associated diseases, but modern standardized schemes of eradication therapy do not lead to complete destruction of HP. Determination of the phenotype of the oxidizing metabolism allows to personalize the dosage of the drugs in the treatment of the patients with peptic ulcer. This approach allows to reach maximum efficiency and eradicate HP, thus, making essential impact on the forecast of the disease and quality of life of the patients.

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

Одна из самых актуальных проблем современной гастроэнтерологии обусловлена продолжающимся ростом частоты и распространенности заболеваний органов пищеварения, их тяжелым и нередко прогрессирующим течением, необходимостью совершенствования методов лечения [1, 21]. Следует отметить, что в России каждый десятый взрослый житель страдает тем или иным заболеванием органов пищеварения. Несмотря на совершенствование диагностических и лечебно-профилактических методов, среди болезней органов пищеварения ЯБ продолжает оставаться одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью как в России, так и во всем мире [1, 2, 21, 25].

Необходимо признать, что чрезвычайно привлекательная идея этиологического лечения HP-

ассоциированных заболеваний, несмотря на почти 30-летнюю историю, не решена. Современные научно обоснованные и стандартизированные схемы эрадикационной терапии, к сожалению, не приводят к полному уничтожению бактерий во всех случаях. Эффективность эрадикации HP варьирует в различных регионах мира от 30 до 90% [13, 24].

Фармакологические исследования установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства (ЛС) [5, 15]. Это в одних случаях приводит к увеличению концентрации в организме принимаемых лекарственных веществ и проявлению их токсического действия, в других случаях — к низкой концентрации лекарства и недостаточному терапевтическому эффекту. Для под-

* Контакты. E-mail: therapy-fpo@mail.ru. Телефон: (4712) 58-81-40

бора индивидуальной дозы и предупреждения побочных эффектов необходимо определить фармакометаболизирующую функцию печени [3, 4, 19].

Процесс изучения фармакокинетики ЛС становится проще при использовании препаратов-маркеров окислительного метаболизма [5, 41, 19]. Наличие совпадения путей биотрансформации антисекреторных средств и препаратов-маркеров может стать основой оптимизации фармакотерапии ЯБ [5, 15, 19] и позволит решить проблемы персонализации противоязвенной терапии.

Вопросы этиологии, патогенеза и основных предрасполагающих факторов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Безусловно, ЯБ является мультифакторным заболеванием, т.к. включает множество разнообразных клинических форм и вариантов течения, что не может быть обусловлено одной причиной [1, 10]. За прошедшее время было высказано множество теорий происхождения ЯБ: сосудистая, нейрогенная, наследственная, инфекционная, психосоматическая и др. [7, 21]. Следует отметить, что появление новых подходов к изучению проблемы ЯБ часто оттесняет на второй план прежние достижения.

Известный принцип Шварцца, выдвинутый еще в 1910 г., — «без кислоты нет язвы», казалось бы, выдержал испытание временем, однако изолированное увеличение кислотности еще не является убедительной причиной возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Несмотря на неоспоримые доказательства участия кислотно-пептического фактора в патогенезе гастродуоденальных язв, роль этого механизма нельзя абсолютизировать. Известно, например, что у большинства лиц молодого возраста очень высоки показатели желудочной секреции, однако только у небольшого числа из них развивается ЯБ [7, 27].

Сводные статистические данные показывают, что в развитых странах доля инфицированности НР колеблется от 5% среди детей первых лет жизни до 50% среди пожилых людей, в развивающихся странах достигает нескольких десятков процентов, а в возрастной группе старше 60 лет — 90% и более [27]. В России инфицированность населения составляет 90% уже в детском возрасте и достигает практически 100% к 30 годам [1, 21].

Большинство исследователей полагают, что бактерия НР является причиной развития хеликобактерного хронического гастрита, важнейшим фактором патогенеза язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) и язвенной болезни желудка (ЯБЖ),

лимфомы желудка низкой степени злокачественности (мальт-лимфомы), а также рака желудка [10, 24]. Получены результаты, показавшие, что частота инфицированности НР у больных язвой желудка составляет 70–90%, дуоденальной язвой — 90–100% [7, 21]. Поэтому, несмотря на то что ЯБ не является чисто инфекционным заболеванием, роль этого микроорганизма в ульцерогенезе не вызывает сомнений [1, 24, 25].

Helicobacter pylori – грамотрицательная микроаэрофильная бактерия изогнутой или спиралевидной формы размером 0,5–3 мкм с 4–5 покрытыми оболочкой жгутиками (рисунк). В настоящее время описано более 40 штаммов НР, среди которых есть патогенные и непатогенные [7, 21]. Среди патогенных особое место отводится CagA- и VacA-позитивным штаммам [7, 8 21]. Г.К. Мироджов и соавт. (2008) проанализировали клиническое значение генотипирования НР. Было показано, что CagA-штамм НР чаще всего встречается при обострении ЯБДПК (91,7%), а также установлено, что среди CagA-штаммов НР чаще развивается резистентность к метронидазолу (50,5%), фуразолидону (15,1%), амоксициллину (13,2%) и тетрациклину (11,3%) [8].

По данным Я.С. Циммермана (2009), ЯБ — это общее, системное гастроэнтерологическое заболевание, этиология которого до сих пор (увы!) не установлена, а инфекция НР выполняет роль одного из важных, но действующих преимущественно местно факторов ее патогенеза [21].

В литературе последних лет обсуждается значение иммунных нарушений как фактора риска развития ЯБ. Большинство исследователей признается роль иммунной системы в патогенезе ЯБ, тем не менее, результаты изучения функционального состояния системы иммунитета при этом заболевании достаточно противоречивы [20]. Следует, однако, отметить, что при рассмотрении проблем, касающихся «неиммунных» функций иммунной системы, от внимания исследователей нередко ускользает еще один очень важный аспект: взаимосвязь иммунной системы с системой биотрансформации низкомолекулярных соединений – системой цитохром Р450-зависимых монооксигеназ, которая включает цитохром Р450 и сопряженную с ним электрон-транспортную цепочку [14].

В последние годы появились данные о том, что цитокины угнетают транскрипцию генов и накопление различных изоформ цитохрома Р450 в клетках, а возможно, и посттранскрипционный синтез белка некоторых изоформ. Благодаря цитокиновой модуляции процессов монооксигенирования на цитохроме Р450 реализуется адаптация механизмов биотрансформации низкомолекулярных ксено- и

эндобиотиков в условиях активации иммунной системы («иммунного» стресса). Это обеспечивает, с одной стороны, защиту от последствий возможной неконтролируемой активации потенциально опасной для организма ферментной системы и снижение риска нарушения оксидантного равновесия, с другой — сохранение оптимального уровня и неогенез необходимых низкомолекулярных липофильных сигнальных молекул [14].

Таким образом, анализ приведенных литературных данных свидетельствует о мультифакторной природе ЯБ. При этом следует отметить неоднозначность и противоречивость сведений, касающихся механизмов формирования язвенного дефекта, развития рецидивов и осложнений, хронизации ЯБ, что обуславливает перспективность и актуальность проведения дальнейших исследований в этом направлении, поскольку уточнение механизмов формирования ЯБ позволит оптимизировать терапию, оценить эффективность лечения с позиции фармакокинетики, улучшить прогноз и качество жизни больных ЯБ.

Современные подходы к фармакологическому лечению НР-ассоциированной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

В настоящее время лекарственная терапия при обострении ЯБ предполагает назначение базисного лечения антисекреторными препаратами и проведение эрадикационной антихеликобактерной терапии [4, 12]. В основной перечень препаратов с доказанной высокой антихеликобактерной активностью как *in vivo*, так и *in vitro* экспертами Всемирной организации здравоохранения включены макролидные антибиотики (кларитромицин), полусинтетические пенициллины (амоксициллин), производные нитроимидазола (метронидазол и тинидазол), тетрациклин [1, 10, 12].

Нормативно эти положения формулируются в виде международных согласительных документов — серии Маастрихтских консенсусов, посвященных ведению пациентов с инфекцией НР [1, 7, 10, 12, 21, 25]. Итоговые документы Маастрихтской конференции впервые предлагают планировать лечение инфекции НР, предусматривая возможность его неудачи. Поэтому предлагается рассматривать его как единый блок, предусматривающий не только эрадикационную терапию 1-й линии, но и, в случае сохранения НР, 2-й линии одновременно [25].

Терапия 1-й линии. Ингибитор протонной помпы (ИПП) (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) в стандартной

дозе 2 раза в день + кларитромицин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или метронидазол 500 мг 2 раза в день. Тройную терапию назначают как минимум на 7 дней. Сочетание кларитромицина с амоксициллином предпочтительнее, чем кларитромицина с метронидазолом, т.к. может способствовать достижению лучшего результата при назначении лечения второй линии – квадротерапии.

В случае отсутствия успеха лечения назначают **терапию 2-й линии**. ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, эзомепразол) в стандартной дозе 2 раза в день + висмута субсалицилат/субцитрат 120 мг 4 раза в день + метронидазол 500 мг 3 раза в день + тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Квадротерапию назначают как минимум на 7 дней. II Маастрихтское соглашение подчеркивает, что при неосложненной ЯБДПК нет необходимости продолжать антисекреторную терапию после проведения курса эрадикационной терапии.

Анализ представленных литературных данных позволяет сделать заключение о том, что в настоящее время наиболее оптимальными считаются режимы тройной терапии на основе блокаторов протонной помпы, высокая эффективность и безопасность которых подтверждена рядом крупных мультицентровых исследований. Квадротерапию следует расценивать как терапию резерва [1, 21, 25]. Другие исследователи считают, что преимуществами четырехкомпонентной терапии, включающей препараты висмута, являются высокая эффективность, в том числе у больных с резистентными к антибиотикам штаммами НР, профилактика развития устойчивости микроорганизма к ним, подавление образования и активности пепсина, повышение защитных механизмов гастродуоденальной слизистой [7, 13, 28].

В связи с тем, что во многих странах, особенно в Японии, Франции и Бразилии, быстрыми темпами растет резистентность НР к кларитромицину, появились предложения заменить его другими макролидными антибиотиками, фторхинолонами или кетолидами [7, 22, 28].

Результаты исследований в этом направлении нашли отражение в III Маастрихтском консенсусе [10, 25]. В регионах с низким уровнем резистентности к кларитромицину схемы, включающие его, рекомендуются в качестве 1-й линии эмпирической терапии. Рекомендовано отказаться от тройной терапии с ИПП и кларитромицином (без предварительного исследования чувствительности к кларитромицину) при уровне резистентности к нему в регионе более 15–20%. Альтернативой служит назначение квадротерапии с препаратом

висмута. Увеличение продолжительности тройной терапии с ИПП и кларитромицином с 7 до 10–14 дней повышает уровень успешной эрадикации. Неэффективность назначения схемы с ИПП и кларитромицином является показанием к рекомендации квадротерапии с препаратом висмута или тройной терапии с левофloxацином (ИПП в стандартной дозе 2 раза в день + левофloxацин 500 мг 2 раза в день + амоксициллин 1000 мг 2 раза в день).

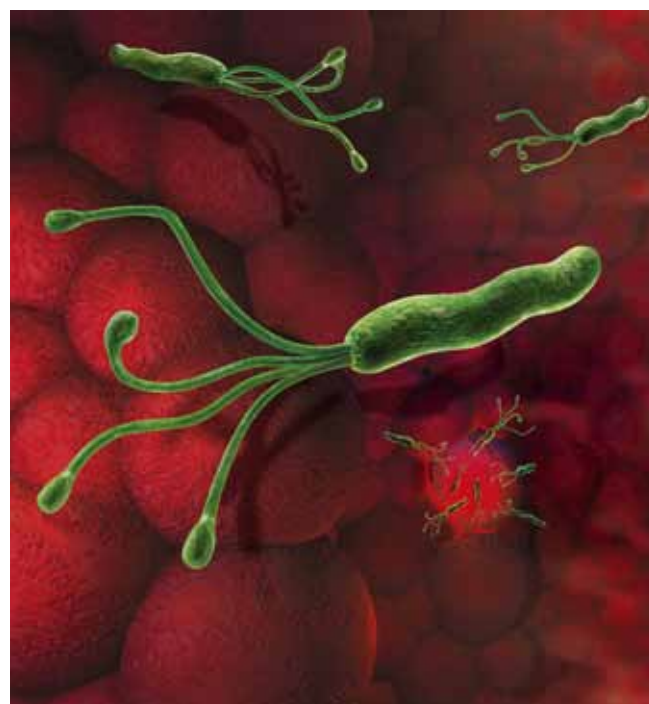
Следует заметить, что в России отмечаются более низкие показатели эффективности тройной схемы, чем в большинстве европейских стран. В настоящее время рассматриваются различные потенциальные причины снижающейся эффективности эрадикации НР: особенности микроорганизма, в том числе его мутации, увеличивающаяся резистентность к кларитромицину и метронидазолу, генетические особенности макроорганизма (в частности, полиморфизм генов CYP2C19, интерлейкина-1β), иммуногенетические предпосылки со стороны макроорганизма [6, 14, 28].

Возможности персонализированной фармакотерапии язвенной болезни в зависимости от генотипа и фенотипа окислительного метаболизма

Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма лекарств связаны с генетическим полиморфизмом окислительного метаболизма, обусловленным полигенным контролем синтеза ферментов группы цитохрома P450 [4, 6, 19]. Отличительной чертой цитохрома P450 является его способность изменять каталитическую активность под влиянием внешних факторов и при патологических состояниях. Различные химические соединения могут воздействовать на активность ферментов биотрансформации ЛС, как повышая ее (индукция), так и снижая (ингибирование). Свойства индукторов и ингибиторов изоферментов цитохрома P450 могут проявлять целый ряд ЛС, компоненты пищи, промышленные поллютанты, химические соединения, содержащиеся в табачном дыме, а также алкоголь. Индукция и ингибирование ферментов биотрансформации ЛС имеют колоссальное клиническое значение, т.к. лежат в основе фармакокинетического взаимодействия на уровне биотрансформации [5].

Следует отметить, что CYP2C19 является основным изоферментом, участвующим в метаболизме ИПП, в связи с чем изучение его генного полиморфизма привлекло внимание исследователей в плане эффективности и безопасности применения данной фармакологической группы и разработки практических рекомендаций по выбору конкрет-

ного препарата для конкретного больного [5, 14]. Наряду с CYP2C19 в их метаболизме принимают участие и другие изоферменты, в частности CYP3A4 [19]. Конкуренция за изоферменты цитохрома P450, участвующие в метаболических превращениях ЛС разных фармакологических групп, может приводить к ослаблению или усилению действия ИПП и являться причиной неэффективности лечения или проявления токсических реакций [5, 14]. В частности, описано угнетение метаболизма диазепамы, фенитоина и кларитромицина под влиянием омепразола [5, 19]. Последнее взаимодействие является уникальным и обладает важным практическим значением. Взаимное угнетение метаболизма приводит к повышению концентрации омепразола и кларитромицина в крови и, возможно, к усилению антихеликобактерного эффекта [6, 7, 28].



Helicobacter pylori

Существует ряд прямых и косвенных методов определения активности этих ферментов. Первые предполагают исследование биопсийных материалов печени, а вторые — оценку параметров фармакокинетики «модельных» препаратов. С конца 60-х годов применяется метод определения скорости метаболизма лекарств с помощью препаратов-маркеров [4, 5, 19]. Принцип его заключается в том, что по скорости окисления малотоксичного ЛС (метаболического маркера) [5] можно судить об активности окислительных процессов у конкретного человека в отношении многих окисляющихся препаратов.

Одним из тест-препаратов является эуфиллин, который метаболизируется с помощью изофермен-

та CYP1A2. В связи с тем, что цитохром P450 — не один фермент, а целое суперсемейство изоферментов с одинаковой каталитической активностью и различной субстратной специфичностью [14], по определению скорости метаболизма эуфиллина можно косвенно судить об активности других изоферментов цитохрома P450 (метаболизирующих омепразол), а также о фенотипе окислительного метаболизма в целом [3].

Применение метода с использованием тест-препарата эуфиллина выявило возможность разделения больных ЯБ по скорости окислительного метаболизма, определенной на основании динамики концентрации в слюне эуфиллина, на группы с быстрым ($T_{1/2} < 9$ ч), медленным ($T_{1/2} = 10–15$ ч) и очень медленным ($T_{1/2} > 15$ ч) фенотипом окисления. Определено соотношение этих групп (40%, 45%, 15% соответственно) [9, 16, 17].

Клинические исходы лечения у пациентов с разной скоростью инактивации блокаторов протонной помпы изучены еще недостаточно хорошо. Количество проспективных рандомизированных исследований, специально посвященных этой проблеме, ограничено [7, 29]. По данным литературы, уже предпринимались попытки оценить эффективность различных доз ИПП с использованием ретроспективной оценки генотипа или фенотипа окислительного метаболизма больного ЯБ для последующей оптимизации проводимой антисекреторной терапии [9, 28].

Е.В. Мищенко (2006) при ретроспективном исследовании установлено влияние фенотипа окислительного метаболизма, определенного по скорости элиминации препарата — маркера пармидина, на выраженность клинического эффекта стандартных доз омепразола при обследовании 25 больных ЯБ [9]. В проспективном исследовании А.А. Степченко и соавт. (2010) показали, что индивидуализированная, дозозависимая от фенотипа окислительного метаболизма терапия (у больных с фенотипом очень медленного окислительного метаболизма применялись стандартные дозы омепразола — 40 мг/сут, с фенотипом медленного окислительного метаболизма — 60 мг/сут в 2 приема, при фе-

нотипе быстрого типа — 80 мг/сут в 2 приема) и фармакотерапия с использованием эзомепразола характеризовались максимальной результативностью влияния на клинические проявления заболевания и выраженность антисекреторного эффекта в сравнении со стандартной терапией [17].

По данным исследований А.А. Степченко и соавт. (2010), частота эрадикации НР в группе стандартной терапии была достоверно ниже в подгруппе быстрых (59%) и медленных (71%) «метаболизаторов» по сравнению с очень медленными (92%). В группах с дозозависимой терапией частота эрадикации НР у быстрых, медленных и очень медленных «метаболизаторов» (86%) достоверно не отличалась от группы эзомепразола (90%) [18].

В результате динамического наблюдения через год в группе больных со стандартной терапией рецидив ЯБ возник у 26% пациентов, что достоверно выше, чем в основной группе с дозозависимой терапией (13%) [17].

Следует отметить, что рецидивирование ЯБ не всегда связано с реинфекцией НР — скорее, с неудачной попыткой эрадикации хеликобактера. Ранее в странах Европы ежегодную частоту случаев реинфекции оценивали в 14%, особенно там, где отмечается высокая распространенность инфицирования НР. М.А. Миян и соавт. (2007) указывают на 39% случаев реинфекции НР в течение 6 лет после успешной эрадикации [26]. Разительные отличия в результатах предшествующих испытаний объяснялись, по всей вероятности, тем, что успешность эрадикации была переоценена [23]. По данным Е.А.В. Cameron и соавт. (2006), при действительно успешной эрадикации случаи реинфекции отмечаются крайне редко (около 1%) [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение фармакологических принципов индивидуализации эффективной и безопасной фармакотерапии ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях функционирования стандартов и формулярной системы лечения заболеваний представляется весьма перспективным, поскольку позволяет осуществить выбор наиболее эффективных лекарственных средств, избежать дополнительной медикаментозной нагрузки на пациента и улучшить прогноз и качество жизни больных ЯБ.

Одним из направлений персонализации лечения представляется изучение межиндивидуальных различий в скорости окислительного метаболизма у больных ЯБ с использованием тест-препаратов. Широкое внедрение в клиническую практику доступных методов генотипирования и феноти-

Известно, что антихеликобактерная терапия считается эффективной, если частота эрадикации НР превышает 80% [17, 21]. При оценке частоты эрадикации НР у больных язвенной болезнью в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма установлено, что в основной группе с дозозависимой терапией эрадикация была достаточно высокой (86%) и достоверно не различалась во всех подгруппах [17].

пирования больных по скорости окислительного метаболизма позволит оптимизировать медикаментозную антисекреторную терапию. У больных ЯБ с медленным фенотипом окислительного метаболизма обосновано назначение стартовой дозы омепразола в 1,5 раза выше стандартной (60 мг/сут в 2 приема) с последующей коррекцией ее в зависимости от полученного эффекта. Пациентам с быстрым фенотипом окислительного метаболизма целесообразно увеличение стартовой дозы омепразола до 80 мг/сут в 2 приема.

В связи с крайне редкими рецидивами инфекции НР повсеместное внедрение программы лечения хеликобактерной инфекции «test and treat» может привести к уменьшению распространенности ЯБ, хронического гастрита и снижению вероятности возникновения рака желудка.



Список литературы

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство. Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 704 с.
2. Исламова Е.А. Возрастные особенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Саратов. науч.-мед. журн. 2009. Т. 5, № 4. С. 569–571.
3. Качмарская Л.М. Изучение индивидуальной вариабельности биотрансформации теофиллина // Актуальные вопросы экстренной специализированной медицинской помощи. Орел, 1996. С. 246–247.
4. Клиническая фармакокинетика. Под ред. В.Г. Кукеса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 432 с.
5. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: рук. для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.
6. Маев И.В., Момыналиев К.Т., Оганесян Т.С. и др. Полиморфизм гена цитохрома P450 в свете эффективности эрадикации Helicobacter pylori // Клин. медицина. 2009. № 2. С. 35–39.
7. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь. М.: Миклош, 2009. 428 с.
8. Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х., Иманкулова Д.М. Клиническое значение генотипирования H. Pylori // Клин. медицина. 2008. № 12. С. 8–12.
9. Мищенко Е.В. Некоторые возможности оптимизации фармакологического лечения язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки и хронического панкреатита в условиях формулярной системы. Дис. ... канд. мед. наук. Курск: ГОУ ВПО «Курск. гос. мед. ун-т», 2006. 123 с.
10. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Диагностика и лечение инфекции Helicobacter pylori: рекомендации Консенсуса Маастрихт III и комментарии: пособие для врачей. Витебск: Изд-во Витеб. гос. мед. ун-та, 2008. 48 с.
11. Прикладная фармакоэпидемиология: учеб. для студентов и врачей. Под ред. В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 384 с.
12. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: рук. для практ. врачей. Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2007. С. 310–324.

13. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Проблема резистентности Helicobacter pylori к кларитромицину // Гастроэнтерология: прил. к журн. «Consilium-medicum». 2009. № 2. С. 4–8. Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/gastro/article/19077/, свободный (дата обращения: 10.08.2010).
14. Сибиряк С.В., Вахитов В.А., Курчатова Н.Н. Цитохром P450 и иммунная система. Уфа: ГИЛЕМ, 2003. 211 с.
15. Симон В.А. Цитохром P450 и взаимодействие лекарственных веществ // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. Т. 12, № 6. С. 25–31.
16. Степченко А.А. Взаимосвязь фенотипа окисления, определенного по препарату-маркеру, с выраженностью клинического эффекта омепразола у больных язвенной болезнью // Клин. фармакология и терапия. 2009. № 6. С. 49–50.
17. Степченко А.А., Прибылова Н.Н., Филиппенко Н.Г. и др. Эффективность персонализированной фармакотерапии больных язвенной болезнью в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». 2010. № 2. С. 131–137.
18. Степченко А.А., Прибылова Н.Н., Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В. Сравнительная эффективность персонализированной в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма фармакотерапии больных язвенной болезнью и схем с использованием моноизомера омепразола – эзомепразола // Фундаментальные исследования. 2010. № 8. С. 75–81.
19. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учеб. пособие. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 248 с.
20. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. М.: Анахарсис, 2003. 96 с.
21. Циммерман Я.С. Клиническая гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 104–133.
22. Boyanova L., Gergova G., Nikolov R. et al. Prevalence and evolution of Helicobacter pylori resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2008. № 4. P. 409–415.
23. Cameron E.A.B., Bell G.D., Baldwin L. et al. Long-term study of re-infection following successful eradication of Helicobacter pylori infection // Aliment Pharmacol Ther. 2006. № 23 (9). P. 1355–1358.
24. Ford A.C., Delaney B.C., Forman D., Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients // Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.pub4.
25. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C. et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht III Consensus Report // Gut. 2007. Vol. 56. P. 772–781.
26. Mian M.A., Dewan S.A., Rowshon A.H.M. et al. Long-Term Re-Infection Rate after Helicobacter pylori Eradication in Bangladeshi Adults // Digestion. 2007. № 75. P. 173–176.
27. Perez-Perez G.J. Epidemiology of Helicobacter pylori infection // Helicobacter. 2004. № 9, suppl. 1. P. 1–6.
28. Sanches B., Coelho L., Moretzsohn L., Vieira G.Jr. Failure of Helicobacter pylori treatment after regimes containing clarithromycin: new practical therapeutic options // Helicobacter. 2008. Vol. 13, suppl. 6. P. 572–576.
29. Villoria A., Garcia P., Calvet X. et al. High dose versus standard dose proton pump inhibitor triple therapy for H. pylori eradication. A meta-analysis // Helicobacter. 2008. Vol. 13, suppl. 5. P. 458.

А.А. Михайлов¹, А.М. Шилов², А.А. Спасский¹

УДК 615.225Моксонидин(Физиотенз)(045)

¹ ФГУ 2-й Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка, Москва

² ГБОУ ВПО 1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, ФППОВ, кафедра «Неотложные состояния в клинике внутренних болезней»

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ И ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФИЗИОТЕНЗ® В ЛЕЧЕНИИ «ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦИВИЛИЗАЦИИ»

Резюме

В статье обобщаются возможности моксонидина (Физиотенз®) — одного из наиболее часто используемых сегодня гипотензивных препаратов из группы симпатолитиков. Помимо влияния на артериальное давление (АД), приводятся данные о воздействии моксонидина (Физиотенз®) на метаболизм, толерантность к глюкозе, а также результаты исследования, показавшие, что он является препаратом выбора для лечения гипертензии у женщин в постменопаузе. Также подсчитано, что моксонидин (Физиотенз®) выгоден с точки зрения фармакоэкономики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, моксонидин, Физиотенз®.

Abstract

The article summarizes facilities of moxonidine (Physiotens®) — currently one of the most commonly used antihypertensive medicine from sympatholytics. In addition to effects on blood pressure, we provide data on the effects of moxonidine (Physiotens®) on the metabolism, glucose tolerance; studies show that it is a medicine of choice for treating hypertension in post-menopausal women. It is also estimated that moxonidine (Physiotens®) is advantageous from the viewpoint of pharmacoeconomics.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, moxonidine, Physiotens®.



В настоящее время установлено, что патогенез таких сердечно-сосудистых паталогий, как артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), возникновение и прогрессирование атеросклероза связаны с симпатической гиперактивностью. Ее признаки, наблюдающиеся у каждого третьего пациента с АГ, приводят к гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), аритмиям, прогрессирующему поражению почек, развитию инсулинрезистентности (ИР) [1].

Известно, что за регуляцию тонуса симпатической нервной системы в продолговатом мозге ответственны два вида рецепторов: α2-адренергические и имидазолиновые рецепторы, а их стимуляция приводит к снижению АД и урежению частоты сердечных сокращений (ЧСС). Представителем 3-го поколения симпатолитиков является моксонидин (Физиотенз®, Abbott Products). В отличие от препаратов 1-х поколений, он высокоселективен в отношении И-имидазолиновых рецепторов, подавляет симпатическую активность и последующее снижение периферического сопротивления в

артериолах без изменения объема сердечного выброса и легочной гемодинамики.

Место моксонидина (Физиотенз®) в терапии АГ

По мнению Л.А. Алексаняна и О.Б. Полосьянца (2006), моксонидин в настоящее время является самым часто используемым симпатолитиком. Это обусловлено не только его выраженным влиянием на АД, но дополнительными метаболическими свойствами. Несмотря на то что он не входит в 1-ю линию гипотензивных препаратов, существует определенная категория пациентов, для которых моксонидин является препаратом выбора.

Физиотенз® обладает высокой биодоступностью (около 90%), пиковая концентрация в крови достигается примерно через 1 час после приема. Несмотря на короткий период полувыведения (2,6 ч), гипотензивный эффект моксонидина

* Контакты. E-mail: amihaylov1960@yandex.ru. Телефон: (499) 168-97-73