

ВЛИЯНИЕ ФЕНОТИПА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

© Калугин А.А., Степченко А.А.

Кафедра внутренних болезней факультета последипломного образования
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: StepchenkoAA@kursksmu.net

Определение фенотипа окислительного метаболизма у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью позволило проанализировать особенности клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а также эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у данной категории больных. При изучении симптомов рефлюкса (изжога) и некардиального болевого симптома в нижней трети грудины установлено, что пациенты с быстрым фенотипом окислительного метаболизма, испытывавшие болевые ощущения, встречались реже, чем в группе очень медленных метаболизаторов. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью установлено достоверное снижение частоты эрадикации *Helicobacter pylori* в подгруппе быстрых и медленных метаболизаторов по сравнению с очень медленными метаболизаторами.

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

INFLUENCE OF OXIDATIVE METABOLIC PHENOTYPE ON INTENSITY OF CLINICAL PICTURE AND EFFICIENCY OF *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Kalugin A.A., Stepchenko A.A.

Department of Internal Diseases of Faculty of Postgraduate Education of Kursk State Medical University, Kursk

Determination of oxidative metabolic phenotype in patients with gastroesophageal reflux disease allowed analyzing peculiarities of clinical signs of gastroesophageal reflux disease as well as efficiency of *Helicobacter pylori* eradication in the patients in question. While investigating symptoms of reflux (heartburn) and noncardiac chest pain it was revealed that patients with fast oxidative metabolic phenotype experiencing painful sensations were found rarer compared to the group with very slow metabolizers. Patients with gastroesophageal reflux disease proved to reduce the frequency of *Helicobacter pylori* eradication in the subgroup of fast and slow metabolizers in comparison with very slow metabolizers.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, *Helicobacter pylori*, oxidative metabolic phenotype.

Актуальность проблемы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) определяется её высокой распространённостью, неуклонным ростом заболеваемости, наличием пищеводных и внепищеводных симптомов, ухудшающих качество жизни больных [1, 7].

Краеугольным камнем современного лечения ГЭРБ являются препараты, наиболее эффективно устраняющие фактор кислотной агрессии, - ингибиторы протонной помпы (ИПП) - последнее поколение антисекреторных средств, действуют непосредственно на протонную помпу париетальной клетки, ингибируя её активность по перекачке водородных ионов в просвет желудочных желез [1, 9, 12]. В то же время лечение ИПП пациентов, инфицированных НР, ассоциируется с развитием гастрита преимущественно тела желудка, ускорением процесса потери специализированных желёз, приводящего к атрофическому гастриту, а эрадикация *Helicobacter pylori* (НР) приводит к излечению от гастрита и предупреждает

прогрессирование атрофического гастрита, что обуславливает актуальность.

Полученные к настоящему времени данные установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства [5, 6], что 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 недостаточным терапевтическим эффектам. Поэтому для подбора индивидуальной дозы и предупреждения возникновения побочных эффектов необходимо определение фармакометаболизирующей функции печени [5, 6].

Процесс изучения фармакокинетики лекарственных средств становится проще при использовании препаратов-маркеров окислительного метаболизма [6]. Наличие совпадения путей биотрансформации антисекреторных средств и препаратов-маркеров может стать

основой оптимизации фармакотерапии кислотозависимых заболеваний [2]. В связи с чем изучение эффективности антихеликобактерной терапии у пациентов ГЭРБ с различными фенотипами окислительного метаболизма представляется весьма перспективным, поскольку позволяет осуществить выбор наиболее эффективного режима дозирования, избежать дополнительной медикаментозной нагрузки на пациента и улучшить прогноз и качество жизни больных.

Целью исследования явилось изучение влияния фенотипа окислительного метаболизма на клиническую картину и эффективности антихеликобактерной терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 60 больных ГЭРБ, инфицированных НР (по данным дыхательного уреазного теста), из них 38 мужчин и 22 женщины в возрасте от 22 до 54 лет (средний возраст обследованных пациентов составил 38 ± 16 лет), рандомизированных по основным клинко-функциональным и социально-демографическим показателям: полу, возрасту, длительности заболевания, числу обострений в год. Пациенты были полностью информированы о целях, задачах и содержании исследования.

Критериями включения пациентов в исследование явились: эрозивная или неэрозивная ГЭРБ, подтверждённая с помощью стандартизированного опросника GERD-Q, эзофагогастродуоденоскопии и альгинатного теста, положительный дыхательный уреазный тест на НР. Критериями исключения – рефлюкс-эзофагит, осложнения ГЭРБ (стриктуры пищевода, пищевод Баррета), ахалазия кардии, опухоли пищевода, язвенный процесс в желудке и двенадцатиперстной кишке, в т. ч. связанные с приёмом НПВС и гастринотомии; низкий комплаенс или несоблюдение условий исследования в период обследования и лечения; обострение или декомпенсация любого из хронических заболеваний внутренних органов и инфекционного заболевания, хронический алкоголизм и наркомания. Идентификация НР после окончания терапии проводилась двумя методами (быстрый уреазный тест и дыхательный уреазный тест).

Все обследованные пациенты получали стандартную схему антихеликобактерной терапии: блокатор H^+K^+ -АТФазы – омепразол (Лосек, AstraZeneca) в дозе 20 мг 2 раза в сутки, кларитромицин (Кладид, Abbott laboratories) в

дозе 500 мг 2 раза в сутки и амоксициллин (Флемоксин, Astellas) 1000 мг 2 раза в сутки.

Для определения фенотипа окислительного метаболизма использовалась разработанная в фармакокинетической лаборатории Курского государственного университета методика определения эуфиллина в биожидкости (слюна), с последующим количественным определением его содержания методом высокочувствительной жидкостной хроматографии [3, 4]. Фенотип окислительного метаболизма оценивали по периоду полуэлиминации эуфиллина ($T/4$) с распределением границ фенотипических групп: $T/4 < 9$ час – «быстрые», $T/4 = 9-15$ час – «медленные» и $T/4 > 15$ час – «очень медленные» метаболизаторы [4].

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.

Эффект лечения оценивали по количеству больных с успешной эрадикацией НР. Фармакоэкономический анализ проводили по соотношению «стоимость-эффективность» для схем лечения в группах обследованных больных [8, 10]. 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.

Основные методы статистического анализа фактических данных выбирали согласно задачам исследования. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали меньшим 0,05. Порядковые числительные в работе представлены в виде $Me (max - min)$, качественные показатели в виде абсолютных цифр и процентов от общего числа. При множественном сравнении подгрупп использовался критерий χ^2 . При сравнении порядковых числительных применяли непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (U).

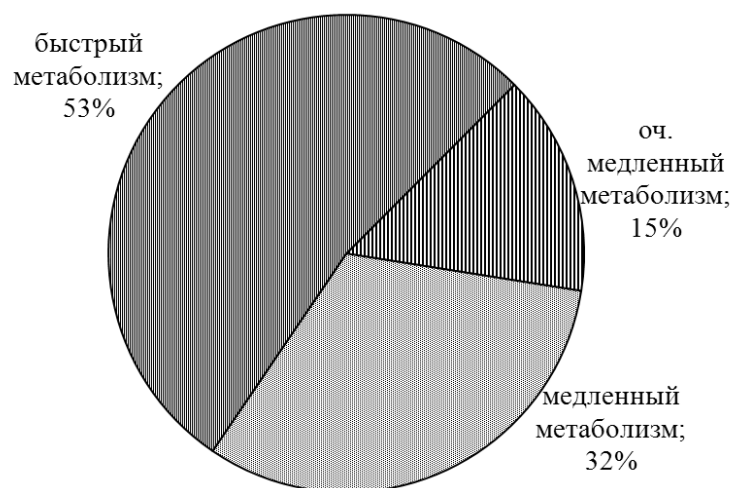


Рис. 1. Распределение пациентов с ГЭРБ по фенотипу окислительного метаболизма.

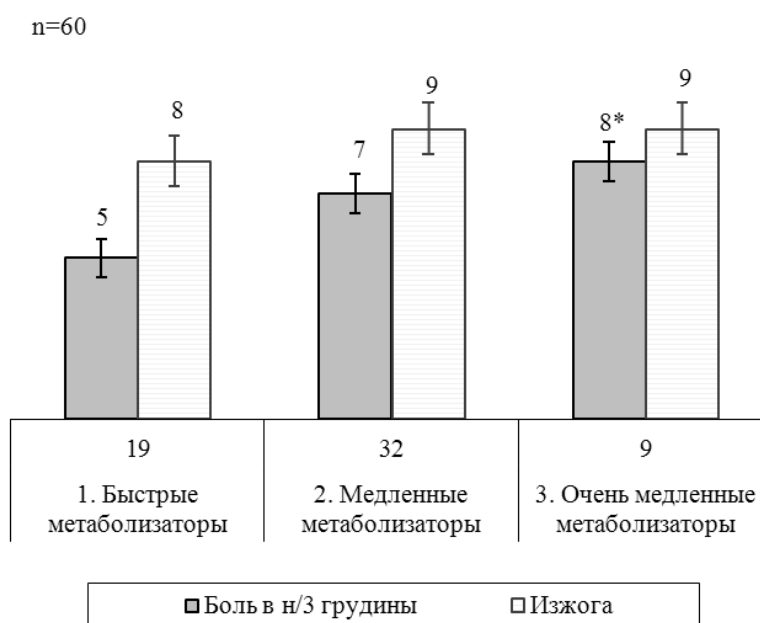


Рис. 2. Выраженность исходного уровня болевого и диспепсического синдрома (по шкале ВАШ) у больных ГЭРБ с различными фенотипами окислительного метаболизма.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование показало, что среди 60 человек, страдающих ГЭРБ, быстрый фенотип окисления определён у 19 больных (32%), медленный фенотип окисления – у 32 пациентов (53%), у 9 больных обнаружен очень медленный фенотип окисления (15%) (рис. 1).

Оценка симптомов рефлюкса (изжога) и некардиального болевого симптома в нижней трети грудины у обследованных больных показала, что изжогу испытывали все 60 пациентов, болевые ощущения – 48 человек (77%). При изучении взаимосвязи фенотипа окислительного метаболизма и клинических проявлений ГЭРБ, выявлено, что пациенты с быстрым фенотипом окислительного

метаболизма, испытывавшие болевые ощущения, встречались реже, чем в группе очень медленных метаболизаторов ($\chi^2 = 8,5$; $p = 0,01$). Использование 10 – балльной визуально-аналоговой шкалы позволило также установить, что и выраженность болевого синдрома ($Me = 5$, $min 4$, $max 8$) у пациентов ГЭРБ с быстрым фенотипом окислительного метаболизма была ниже (рис. 2), чем в подгруппах больных с очень медленным метаболизмом ($Me = 8$, $min 7$, $max 9$, $T = 2806,0$, $p = 0,001$).

Известно, что антихеликобактерная терапия считается основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых заболеваний, что отражено в международных и Российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных [1, 7], причём схема считается эффективной, если частота эрадикации НР превышает 80% [11].

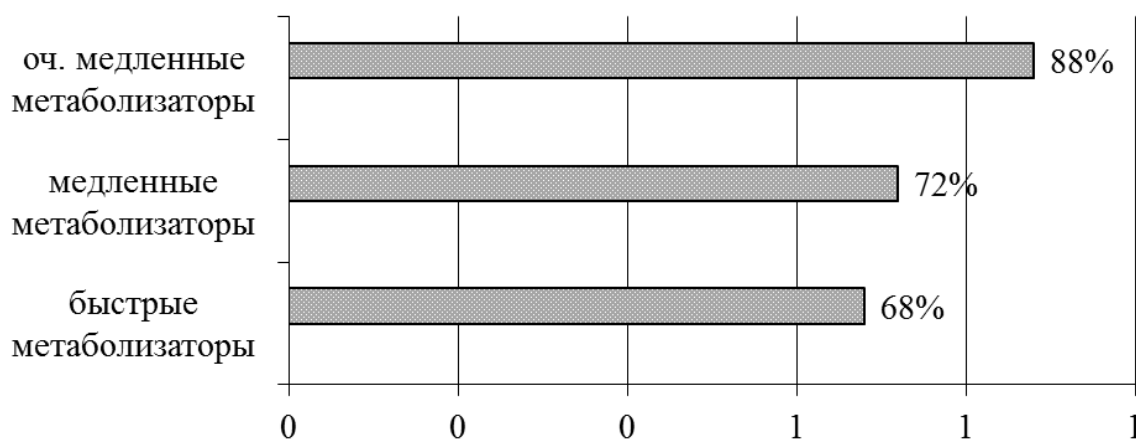


Рис. 3. Частота эрадикация НР зависимости от фенотипа окислительного метаболизма у больных ГЭРБ.

Таблица 1

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

Показатель	Группа сравнения (n = 60)		
	Быстрые метаболизаторы	Медленные метаболизаторы	Очень медленные метаболизаторы
	19	32	9
Суммарная стоимость лечения больных в подгруппах, руб.	28120	47360	13320
Количество больных, у которых эрадикация НР оказалась успешной	13	23	8
Затраты, приходящиеся на одного вылеченного больного	2163	2059	1665

В нашем исследовании при анализе эффективности эрадикационной терапии НР в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма у больных ГЭРБ (рис. 3) выявлено, что в подгруппе быстрых (67%) и медленных (72%) метаболизаторов частота эрадикации НР была достоверно ниже по сравнению с очень медленными метаболизаторами (88%, $\chi^2 = 6,8$, $p = 0,04$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что эффективность проводимой эрадикационной терапии у больных ГЭРБ зависит от фенотипа окислительного метаболизма.

Следует отметить, что, несмотря на внедрение в практику современных эффективных лекарственных схем препаратов, в лечении больных ГЭРБ остаётся много нерешённых проблем [2,3]. Успех лечения зависит от рационального использования лекарственных средств, включающего в себя три тесно связанных аспекта: клиническую эффективность, безопасность и экономичность лечения [11].

Анализ полученных данных установил, что в группе больных ГЭРБ с быстрым фенотипом окислительного метаболизма фармако-экономическая эффективность стандартно

эрадикационной схемы была ниже, чем в группах медленных и очень медленных метаболизаторов (табл. 1).

Таким образом, у больных ГЭРБ с быстрым фенотипом окислительного метаболизма болевой синдром на фоне изжоги встречается достоверно ниже, чем в группе больных с очень медленным метаболизмом.

Эрадикационная терапия стандартными дозами препаратов оказалось менее эффективна клинически и экономически у пациентов ГЭРБ с быстрым фенотипом окислительного метаболизма, в отличие от медленных и очень медленных метаболизаторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 404-411.
2. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Руководство для практических врачей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Издательство Литтера, 2007. – С. 310–324.

3. Качмарская Л.М. Изучение индивидуальной variability биотрансформации теофиллина // Актуальные вопросы экстренной специализированной медицинской помощи. – Орёл, 1996. – С. 246-247.
4. Качмарская, Л.М. Определение теофиллина в слюне // Актуальные вопросы экстренной специализированной медицинской помощи. – Орёл, 1996. – С. 51-53.
5. Клиническая фармакокинетика / под ред. В.Г. Кукуеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с.
6. Кукуес В.Г., Грачёв С.В., Сычёв Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: рук. для врачей. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // Consilium-medicum. – 2013. – Т. 15, № 8. – С. 30-34.
8. Мищенко Е.В., Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В. Фармакоэкономическое обоснование применения омепразола при язвенной болезни // Курский науч.-практ. вест. «Человек и его здоровье». – 2003. – № 4. – С. 65-68.
9. Рапопорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. (Пособие для врачей). – М. : МЕДПРАКТИКА-М. – 2009. – 12 с.
10. Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В. Методология клинико-экономического исследования (фармакоэкономический анализ в таблицах и схемах): метод. рекомендации для врачей, провизоров, клин. интернов и ординаторов, аспирантов, студентов мед. и фармацевт. вузов. – Курск : КГМУ, 2005. – 22 с.
11. European Helicobacter Pylori Study Group Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report // Gut. – 1997. – Vol. 41. – P. 8-13.
12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C., Atherton J., Axon A., Bazzoli F., Gensini G.F., Gisbert J., Graham D., Rokkas T., El-Omar E., Kuipers E. Management of Helicobacter Pylori infection – Maastricht IV // Florence Consensus Report. - Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 646-664.