УДК: 615. 243: 577. 121]: 616. 33–002. 44

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ И СХЕМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОНОИЗОМЕРА ОМЕПРАЗОЛА — ЭЗОМЕПРАЗОЛА

Степченко А. А., Прибылова Н. Н., Филиппенко Н. Г., Поветкин С. В.

ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет», г. Курск, therapy-fpo@mail.ru

В статье представлен анализ эффективности персонализированной в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма терапии больных язвенной болезнью в сравнении со схемой, включающей эзомепразол. Исследования показали, что индивидуализированная, дозозависимая от фенотипа окислительного метаболизма терапия язвенной болезни характеризовалась большей результативностью влияния на клинические проявления заболевания, эрадикацию Helicobacter pylori, показатели качества жизни больных язвенной болезнью по сравнению с группой эзомепразола.

Показано, что применение индивидуальных схем лечения больных язвенной болезнью с учетом фенотипа окислительного метаболизма (определенного по показателям фармакокинетики препарата-маркера эуфиллина) является экономически рентабельным.

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

COMPARATIVE EFFICACY OF PERSONALIZED PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH PEPTIC ULCER DEPENDING ON PHENOTYPE OF OXIDATIVE METABOLISM AND SCHEMES USING THE MONOISOMER OF OMEPRASOL — ESOMEPRASOL

Stepchenko A. A., Pribylova N. N., Filippenko N. G., Povetkin S. V.

Kursk State Medical University, Kursk, therapy-fro@mail.ru

The analysis of efficacy of personalized therapy of patients with peptic ulcer in comparison with scheme including esomeprasol is described in the article. The finding showed that individualized and dose-related on the phenotype of oxidative metabolism therapy of peptic ulcer has been characterized by more efficiency of influence on clinical disease, Helicobacter pylori eradication, quality of life indicators of patients with peptic ulcer in comparison with esomeprasol groupe.

It is proved that using of individual therapeutic regimens of patients with peptic ulcer taking account of the phenotype of oxidative metabolism (detected according to pharmacokinetics indicants of a medication-marker aminophylline) is commercially viable.

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

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки относится к числу наиболее распространенных заболеваний внутренних органов [2]. При выборе оптимальных лекарственных средств для лечения язвенной болезни существуют определенные трудности, в основе которых лежит высокое представительство лекарственных форм и отдельных препаратов, предлагаемых для лечения данного заболевания на рынке лекарственных средств. При этом дискутабельными продолжают оставаться вопросы, связанные с использованием конкретных фармакотерапевтических режимов [2, 3]. Достижения последних лет в области молекулярной медицины позволили разработать технологии так называемой персонализированной медицины, пригодные к использованию в реальной клинической практике [7]. Следует отметить, что в настоящее время активно обсуждается необходимость оптимизации использования лекарственных средств в области здравоохранения и строгой индивидуализации подходов к лечению каждого конкретного больного [3, 4, 10].

Следует отметить, что фармакологические исследования установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства [4, 8]. Это в одних случаях приводит к увеличению концентрации в организме принимаемых лекарственных веществ и проявлению их токсического действия, в других случаях — к низкой концентрации лекарственных препаратов и недостаточным терапевтическим эффектам. При этом для подбора индивидуальной дозы и предупреждения возникновения побочных эффектов необходимо определение фармакометаболизирующей функции печени [3, 8]. С этих позиций более предпочтителен путь оценки окислительного метаболизма с помощью препаратов-маркеров (тест-препаратов) [5, 9], который может стать основой оптимизации фармакотерапии язвенной болезни (ЯБ), что позволит улучшить прогноз заболевания и качество жизни пациентов, способствовать решению одной из важных современных задач медицины — обоснованию экономических аспектов стратегии и тактики лечения больных ЯБ.

Цель исследования

Изучение сравнительной эффективности персонализированной в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма терапии и схем с использованием моноизомера омепразола — эзомепразола у больных язвенной болезнью.

Материалы и методы исследования

Обследованы 202 больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), ассоциированной с Helicobacter pylori, из них 156 мужчин и 46 женщин в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст составил 31,1±8,9 лет). Все обследованные изначально разделены на 3 группы с использованием стратификационных критериев (пол, возраст, длительность заболевания,

число обострений в год, размеры язвенного дефекта). 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. При этом суточная дозировка препаратов подбиралась индивидуально в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма. В связи с этим при очень медленном фенотипе окислительного метаболизма назначалась противоязвенная 7-дневная схема в стандартных дозировках: омепразол — 20 мг 2 р/сутки, кларитромицин — 500 мг 2 р/сутки, амоксициллин — 1 г 2 р/сутки. При медленном фенотипе окислительного метаболизма использовалась схема: омепразол — 60 мг сутки, кларитромицин 500 мг 2 р/сутки, амоксициллин — 1 г 2 р/сутки. Больные с быстрым фенотипом окислительного метаболизма получали противоязвенную терапию, включающую омепразол 40 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 2 г в сутки, кларитромицин 1 г в сутки.

Группу сравнения (n=85) составили 13 (15,3%) больных ЯБДПК с очень медленным фенотипом метаболизма, 14 пациентов (45,2%) с медленным фенотипом и 34 человека (40%) с быстрым фенотипом окислительного метаболизма, получавшие стандартную схему терапии: омепразол — 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 2 г в сутки, кларитромицин — 1 г в сутки в течение 7 дней.

В группу эзомепразола был включен 31 больной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с HP, из них 4 (12,9%) пациента ЯБДПК с очень медленным фенотипом метаболизма, 14 человек (45,2%) — с медленным фенотипом и 13 больных (41,9%) — с быстрым фенотипом окислительного метаболизма, терапия которых включала эзомепразол 40 мг в сутки, кларитромицин 1 г в сутки, амоксициллин 2 г в сутки в течение 7 дней.

В течение месяца до исследования больные не принимали препараты, к которым чувствительна HP. Биохимические и функциональные методы исследования проводили по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения и сопутствующие заболевания.

Клиническая эффективность индивидуальных схем терапии оценивалась по купированию болевого и диспепсического синдрома с использованием 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [E. C. Huskisson, 1974].

Для определения фенотипа окислительного метаболизма использовалась разработанная в фармакокинетической лаборатории Курского государственного университета методика количественного определения содержания эуфиллина в биожидкости (слюна) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Н. Г. Филиппенко, 2001).

Диагностика Helicobacter pylori (HP) проводилась дыхательным уреазным тестом с помощью устройства для экспресс-диагностики хеликобактериоза дыхательным методом (in vivo) ХЕЛИК®-тест-«АМА» и быстрым уреазным тестом — с использованием тест-системы ХЕЛПИЛ® производ-

ства фирмы ООО «Ассоциация медицины и аналитики» (г. Санкт-Петербург).

Исследование качества жизни осуществляли с помощью специализированного опросника оценки тяжести гастроэнтерологических симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) до лечения и на 14 день терапии.

Фармакоэкономический анализ эффективности проводимого лечения проведен по соотношению «затраты — эффективность» [9]. Эффективность лечения оценивали по количеству больных с успешной эрадикацией HP. При проведении фармакоэкономического анализа учитывалась средняя стоимость препаратов, входивших в 7-дневный курс эрадикационной терапии (по данным аптечной сети г. Курска).

Полученные в работе данные подвергнуты статистической обработке с использованием параметрических и непараметрических методов. Данные в работе представлены в виде M±std. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным или меньшим 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Язвенная болезнь относится к числу наиболее часто встречающихся патологий желудочно-кишечного тракта, а выбор адекватных схем ее лечения — к разряду самых актуальных проблем современной гастроэнтерологии [2]. В ряде исследований [1, 6] показана перспективность применения моноизомера омепразола — эзомепразола в терапии ЯБ. Известно, что эзомепразол подавляет базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты независимо от природы стимулятора. Особенности химической структуры обеспечивают эзомепразолу уникальный предсказуемый метаболизм, позволяющий преодолеть главный недостаток препаратов этой группы — значительную вариабельность метаболизма [1, 2].

В нашей работе при сравнительной оценке влияния терапии на клиническую симптоматику по шкале ВАШ в баллах были получены следующие результаты (табл. 1): на 7-й день лечения в группе эзомепразола болевой синдром (3,5±1,1 баллов) был достоверно меньше, чем в группе сравнения (4,7±1,2 баллов). В основной группе этот показатель был равен 3,8±1,3 балла. Полученные результаты показали, что балльная оценка диспепсического синдрома на 7 день терапии в группе сравнения (5,3±1,7 баллов) была достоверно выше, чем в группе эзомепразола (4,2±1,2 баллов).

В настоящее время антихеликобактерная терапия считается основным стандартом

Таблица 1

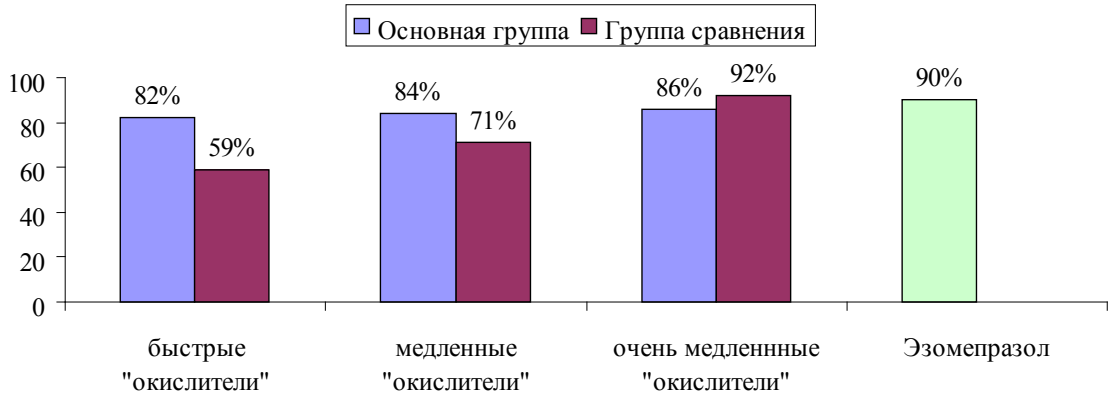
Динамика клинических симптомов в баллах на фоне лечения ЯБ

Синдромы	Основная группа (n=86) 1		Группа сравнения (n=85) 2		Группа эзомепразола (n=31) 3	
	1-й день	7-й день	1-й день	7-й день	1-й день	7-й день
Болевой	6,9±1,8	3,8±1,3	6,4±1,5	4,7±1,2*1	7,1±1,9	3,5±1,1*2
Диспепсический	8,6±2,2	4,7±1,5	8,4±2,3	5,3±1,7*1	8,8±2,4	4,2±1,2*2

*Примечание: * p<0,05 — достоверность различий в группах*

лечения ЯБ, что отражено в международных консенсусах (Маастрихт 1994, 2000, 2005), российских рекомендациях по лечению гастроэнтерологических больных [2]. Изучение эффективности эрадикации HP у наблюдаемого контингента показало, что в основной группе частота эрадикации HP по данным дыхательного уреазного теста у быстрых, медленных и очень медленных «окислителей» (рисунок) достоверно не отличается от группы эзомепразола, в то же время эрадикация HP у быстрых и медленных «окислителей» в группе сравнения оказалась менее эффективной, чем в группе эзомепразола (χ^2=7,3, p=0,03).

Известно, что оценка функционального состояния микросомальных гидролаз у людей необходима для индивидуальных схем назначения препаратов. Существует ряд прямых и косвенных методов определения активности этих ферментов. Первые предполагают исследование биопсийных материалов печени, а вторые — оценку параметров фармакокинетики модельных



Эффективность эрадикации HP в обследуемых группах

препаратов. С конца 60-х годов применяется метод определения скорости метаболизма лекарств с помощью препаратов-«маркеров» [4, 8]. Принцип его заключается в том, что при условии одинаковых механизмов окисления различных препаратов (катализ осуществляется одним и тем же ферментом, активность которого генетически детерминирована и остается у данного человека постоянной) можно по скорости окисления малотоксичного лекарственного средства (метаболического маркера) судить об активности окислительных процессов у конкретного человека в отношении многих окисляющихся препаратов [5].

Результаты исследований показали сопоставимую клиническую и эрадикационную эффективность индивидуализированной в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма терапии больных ЯБ со схемой лечения, включающей эзомепразол.

При оценке КЖ пациентов ЯБ по опроснику GSPS на фоне терапии в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма установлено, что на 14-й день терапии в группе эзомепразола показатели каче-

ства жизни по шкалам «боль», «рефлюкс», «суммарного измерения» были достоверно лучше, чем у быстрых и медленных «окислителей» в группе сравнения и медленных «окислителей» основной группы, а по шкале «диспепсия» — с очень медленными «окислителями группы сравнения. Изменений по шкалам «запор» и «диарея» нами не зарегистрировано.

Таким образом, исследования показали сопоставимое влияние на качество жизни больных ЯБ (по опроснику GSPS) лечения, включающего эзомепразол и индивидуализированную в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма терапию. Установлено, что использование стандартных схем терапии отличается меньшей результативностью влияния на качество жизни больных ЯБ по сравнению с основной группой и группой эзомепразола.

При проведении фармакоэкономического анализа выявлено, что в группе эзомепразола коэффициент «затраты — эффективность» по конечным точкам (заживление язвы и эрадикация HP) был выше, чем в основной группе и группе сравнения. Результаты исследования представлены в табл. 2.

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что более высокая цена схемы, включающей эзомепразол, может быть экономически и клинически оправдана в том случае, если нет возможности определить фенотип окислительного метаболизма. Полученные данные показали преимущество индивидуализированной терапии больных ЯБ по действию на клиническую симптоматику, эрадикацию HP, качество жизни в сравнении со стандартной терапией и схемой, включающей эзомепразол. При этом персонализированная терапия характеризуется большей экономической рентабельностью.

Таблица 2

Результаты фармакоэкономического анализа «затраты — эффективность» у больных язвенной болезнью

Показатели	Основная группа (n=86)	Группа сравнения (n=85)	Группа эзомепразола (n=31)
	1	2	3
Суммарная стоимость лечения больных в группах (руб.)	124520	116450	62620
Количество больных, у которых произошло заживление язвы	84	77	30
Соотношение «затраты — эффективность» по заживлению язвы (руб.)	1482,38	1512,34	2087,33
Количество больных, у которых эрадикация HP оказалась успешной	72	59	28
Соотношение «затраты — эффективность» по эрадикации HP (руб.)	1729,44	1973,73	2236,43

Выводы

Индивидуализированная, дозозависимая от фенотипа окислительного метаболизма эрадикационная терапия характеризова-

лась большей результативностью влияния на клинические проявления заболевания, эрадикацию Helicobacter pylori, показатели качества жизни (по шкалам опросника GSRS) у больных язвенной болезнью.

Применение персонализированных схем лечения больных язвенной болезнью с использованием ингибиторов протонной помпы, основанное на учете фенотипа окислительного метаболизма (определенного по показателям фармакокинетики препарата-маркера эуфиллина), является экономически рентабельным.

Список литературы

1. Воробьев П. А. Клинические и экономические вопросы применения препарата нексиум (эзомепразол) в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/П. А. Воробьев, А. В. Власова// Клин. фармакология и фармакоэкономика.— 2009.— № 3.— С. 49–55.

2. Ивашкин В. Т. Гастроэнтерология. Национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 704 с.

3. Исаков В. А. Терапии ксилотозависимых заболеваний ИПП в вопросах и ответах // Consilium-meicum.— 2006.— № 7.— С. 2–7.

4. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей /В. Г. Кукес, С. В. Грачев, Д. А. Сычев, Г. В. Раменская.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 304 с.

5. Мищенко Е. В. Фармакоэкономическое обоснование применения омепразола при язвенной болезни / Е. В. Мищенко. Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин // Курский науч.-практ. вест. «Человек и его здоровье».— Курск, 2003.— № 4.— С. 65–68.

6. Рудакова А. В. Фармакоэкономические аспекты применения рабепразола и эзомепразола у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/А. В. Рудакова // Consilium-Medicum.— 2006.— Т. 8.— № 2.— URL: http://www.consilium-medicum.com/magazines/magazines/cm/gastro/article/7306 (дата обращения 07.07.2010).

7. Сивков А. С. Индивидуальная безопасность фармакотерапии при оценке активности изофермента цитохрома Р-450 3А4 (CYP3A4)/А. С. Сивков. С. В. Пауков, Ю. В. Рувинов, И. В. Кукес // Клин. медицина.— 2010. — № 2.— С. 61–67.

8. Сычев Д. А. Клиническая фармакогенетика: учеб. пособие / под ред. В. Г. Кукеса, Н. П. Бочкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.— 248 с.

9. Филлипенко Н. Г. 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/Н..Г. Филиппенко, С. В. Поветкин.— Курск: КГМУ, 2005.— 22 с.

10. Aspinal M. C. Realizing the promise of personalized medicine / M. C. Aspinal, R. J. Hamermesh //Harv. Bus. Rev.— 2007.— № 87 (10).— P. 108–117, 165.