УДК 616.33/34-002.44-07:579.841 + 615.24

# КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНФЕКЦИЕЙ HELICOBACTER PYLORI

**Елохина Е.В., Скальский С.В., Костенко М.Б.**

*ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, Омск, e-mail: elochina@yandex.ru*

В статье представлены фармакоэпидемиологические характеристики лекарственной терапии больных язвенной болезнью в регионе. У представителей населения Омской области, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori, изучен полиморфизм гена CYP2C19, определяющего фенотип биотрансформации ингибиторов протонной помпы, и проведен анализ распространенности мутантных аллелей. Установлено, что генетический полиморфизм CYP2C19 является самостоятельным независимым фактором, определяющим скорость редукции клинических проявлений и эффективность эрадикационной терапии пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с Helicobacter pylori в случае включения в состав эрадикационной терапии омепразола (но не рабе- и эзомепразола). У пациентов быстрых метаболизаторов омепразола скорость редукции клинической и эндоскопической картины на фоне лечения ниже, а частота и длительность обострений язвенной болезни, ассоциированной с Helicobacter pylori, выше, чем у медленных метаболизаторов.

**Ключевые слова: язвенная болезнь, CYP2C19, персонифицированная терапия, ингибиторы протонной помпы**

# CLINICAL-PHARMACOLOGICAL APPROACHES TO IMPROVEMENT OF ERADICATION THERAPY OF PATIENTS WITH PEPTIC ULCER ASSOCIATED WITH INFECTION HELICOBACTER PYLORI

**Elokhina E.V., Skalskiy S.V., Kostenko M.B.**

*Omsk State Medical Academy, Omsk, e-mail: elochina@yandex.ru*

The article presents pharmacoepidemiologichesky characteristics of drug therapy of patients with peptic ulcer in the region. The representatives of the population of the Omsk region, suffering from stomach ulcers and duodenal ulcers associated with H. pylori, studied gene polymorphism CYP2C19, determines the phenotype biotransformation of proton pump inhibitors, and the analysis of the incidence of mutant alleles. It is established that genetic polymorphism CYP2S19 is an independent factor determining the rate of reduction of clinical symptoms and effectiveness of eradication therapy of patients with peptic ulcer disease associated with H. pylori in the case of inclusion in the composition of eradication therapy of omeprazole (but not rabeprazole and esomeprazole). In patients fast latter to insucient buildup of omeprazole speed of reduction of clinical and endoscopic picture on treatment is lower, and the frequency and duration of acute ulcers associated with H. pylori, higher than that slow the latter to insucient buildup.

**Keywords: peptic ulcer, CYP2C19, the personified therapy, inhibitors of a proton pomp**

При ассоциации ЯБ с Helicobacter pylori (HP) эрадикационная терапия (ЭТ) позволяет добиться всех целей лечения: купировать симптомы заболевания, уменьшить частоту и продолжительность обострений, снизить число осложнений. Эффективность эрадикации HP варьирует в разных регионах мира от 30 до 90% [2], что может быть связано с различными причинами: свойствами HP [4], компетентностью специалистов, занятых лечением пациентов с ЯБ, комплаентностью больных [1], неоднородностью человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства [3, 5] и пр. Последнее требует проведения исследований, позволяющих обеспечить персонифицированный подход к лечению [6]. Метаболизм ингибиторов протонной помпы (ИПП) осуществляется преимущественно ферментом CYP2C19 суперсемейства цитохрома P450. Известно 17 изоформ данного фермента, определяющих быстрый, промежуточный и замедленный метаболизм препаратов [8]. Скорость метаболизма ИПП у быстрых и промежуточных метаболизаторов выше, что приводит к ослаблению клинической эффективности (менее значимому снижению желудочной секреции) и ухудшает результаты ЭТ в целом [7, 9].

**Цель исследования** – определение клинических и фармакогенетических критериев персонифицированного подхода к выбору антисекреторного препарата и/или режимов дозирования для повышения эффективности ЭТ пациентов с ЯБ, ассоциированной с HP.

## Материалы и методы исследования

На первом этапе при ретроспективном исследовании путем сплошной выборки историй болезней и амбулаторных карт пациентов ($n$ = 335) с верифицированным клиническим диагнозом ЯБ (К25 и К26 по МКБ-10) за 2 года (2009–2010 гг.) проведена оценка фармакотерапии пациентов с ЯБ в УЗ разного уровня:

муниципальных (МУЗ), областных (ОУЗ) и УЗ частной формы собственности (УЗЧФС).

На втором этапе в открытом проспективном когортном исследовании оценивалась клинико-инструментальная эффективность ЭТ в зависимости от генотипа лекарственного метаболизма ИПП у пациентов с ЯБ, ассоциированной с HP, проживающих на территории Омской области. *Критерии включения:* возраст старше 18 лет, принадлежность к европеоидной расе (по фенотипу), верифицированный результатами фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) диагноз ЯБ, ассоциированной с HP (по данным быстрого уреазного теста и гистобактериоскопии), согласие пациента на участие в исследовании. *Критерии исключения:* наличие осложнений ЯБ на момент включения в исследование, аллергия на препараты, входящие в состав ЭТ, в анамнезе; низкая комплаентность (прием менее 80% доз назначенных лекарственных средств и/или отказ от эндоскопического контроля после проведенной терапии); прием лекарственных препаратов, способных повлиять на результаты исследования (НПВС, ГКС, цитостатики), прием противоязвенных препаратов (ИПП, $H_2$-гистаминоблокаторов, антацидов и пр.) в течение недели до включения в исследование, сопутствующие заболевания, требующие приема лекарственных средств, метаболизируемых CYP2C19, кроме препаратов, назначенных в рамках проводимого исследования; ранее проведенная ЭТ первой линии.

Исследование включало сбор анамнеза с уточнением даты дебюта заболевания, частоты обострений, особенностей течения, наличия осложнений, проведенной терапии; эффективность назначенной терапии еженедельно оценивали по динамике регресса симптомов заболевания в течение 6 недель (на 3, 7, 14, 28 и 42 сутки от начала лечения). На этапах установления диагноза и контроля эффективности фармакотерапии выполнялись ФЭГДС и верификация HP до начала и через 2 недели от начала ЭТ. Всем пациентам на этапе включения в исследование выполнялось генотипирование CYP2C19 по второму аллелю.

Для выявления ассоциаций клинических, лабораторных и инструментальных факторов со скоростью метаболизма ИПП и эффективностью ЭТ пациенты были разделены на две группы в соответствии с результатами определения полиморфизма гена CYP2C19*2: 1-я группа – пациенты быстрые и промежуточные метаболизаторы (БМ/ПМ) ИПП, $n = 264$; 2-я группа – пациенты медленные метаболизаторы (ММ) ИПП, $n = 30$.

В состав когорты вошли 198 мужчин (67,35%) и 96 женщин (32,65%), $n = 294$. Средний возраст включенных в исследование – 51,8 (45,0; 60,0)[1] года. Возраст дебюта заболевания – 39,25 (25,0; 49,0) лет. Длительность язвенного анамнеза – 12,57 (4,0; 20,0) лет.

Всем пациентам, включенным в исследование, была назначена ЭТ первой линии, включавшая ИПП, амоксициллин (по 1000 мг 2 раза в сутки) и кларитромицин (по 500 мг 2 раза в сутки), длительностью 10 суток. Из группы антисекреторных препаратов пациенты анализируемых групп получали омепразол (252 пациента, 85,72%), эзомепразол (21 пациент, 7,14%), рабепразол (21 пациент, 7,14%) в стандартных дозах. Кратность назначения всех ИПП 2 раза в сутки, длительность – 14 суток. В случае сохранения язвенного дефекта при контрольной ФЭГДС терапия ИПП была продолжена до рубцевания язвы.

*Статистические методы.* Для проверки статистических гипотез использовали непараметрические критерии: для сравнения двух независимых групп – критерий Манна – Уитни (U), трех и более независимых групп – критерий Краскела – Уоллиса (H). В ходе сравнения категориальных переменных для оценки статистической значимости различий между группами применялся критерий $\chi^2$. Расчеты и графический анализ данных проводился на базе программы Statistica 6.0 (русифицированная версия). Значимость результатов выражалась в виде $p = 0{,}000\ldots$ Результаты считались значимыми при $p < 0{,}05$.

## Результаты исследования и их обсуждение

**1. *Фармакоэпидемиологический анализ лечения больных язвенной болезнью на территории Омской области***

Фармакоэпидемиологический анализ лекарственной терапии больных ЯБЖ и ЯБДПК в УЗ Омской области показал, что в составе комбинированной противоязвенной терапии, реализуемой во всех УЗ, присутствовали антисекреторные средства, в первую очередь – ИПП (100% в назначениях пациентам ОУЗ и УЗЧФС и более 50% – пациентам МУЗ). Среди ИПП безусловным лидером по частоте назначения был омепразол (например, в МУЗ – 98,1%, в ОУЗ – 92,1%). Альтернативу ему составляли рабепразол (преимущественно в УЗЧФС), эзомепразол (не более чем в 9% случаев) и пантопразол (не более чем в 10% случаев).

Безусловно, самым назначаемым ИПП у больных ЯБ являлся омепразол, что делает актуальным изучение региональных особенностей распространенности вариантов генотипа его метаболизма цитохромом CYP2C19.

**2. *Оценка полиморфизма гена CYP2C19 у пациентов с ЯБ, ассоциированной с HP, проживающих на территории Омской области***

При исследовании полиморфизма CYP2C19*2 было выявлено, что 71,4% пациентов имели генотип быстрых, 18,4% – промежуточных, 10,2% – медленных метаболизаторов ИПП. Таким образом, основная часть пациентов относилась к БМ и ПМ, меньшая – к ММ. Из-за схожей скорости метаболизма ИПП и доказанной ассоциации скорости с эффективностью антисекреторной терапии у БМ и ПМ эти пациенты были объединены в одну группу. В результате все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: первая – БМ/ПМ, вторая – ММ.

Статистически значимых различий по возрасту дебюта заболевания у паци-

[1] Здесь и далее приведены значения медианы и интерквартильного интервала. В качестве статистической нормы признака приведена Me (P25; P75).

ентов БМ/ПМ и ММ не было установлено ($U = 3446,5$, $p = 0,244$). Длительность язвенного анамнеза у пациентов группы БМ/ПМ была почти вдвое больше: 13,2 (4,0; 22,0) года против 7,1 (4,0; 5,0) лет у ММ ($U = 2630,5$, $p = 0,002$). Возможно, большая длительность язвенного анамнеза у БМ/ПМ обусловлена тем, что пациенты этой группы были старше, а возраст дебюта заболевания схож. Обострения в группе БМ/ПМ встречались статистически чаще – 2,6 раза в год (2,0; 3,0), а в группе ММ – 1,5 раза в год (1,0; 2,0) ($U = 1432,5$, $p = 0,000$). Продолжительность обострений в группе БМ/ПМ была статистически значимо длительнее – 5,7 недель (4,0; 6,0), а в группе ММ – 2,5 недель (2,0; 3,0) ($U = 131,0$, $p = 0,000$..).

Анализ динамики клинических и эндоскопических данных у пациентов БМ/ПМ и ММ проводился раздельно для принимавших омепразол или рабепразол/эзомепразол в связи с различиями в метаболизме препаратов.

**3. *Динамика клинической и эндоскопической картины ЯБ, ассоциированной с НР, на фоне проводимой эрадикационной терапии у пациентов БМ/ПМ и ММ ИПП***

*Анализ клинической картины у пациентов, получавших в качестве антисекреторных препаратов рабепразол и эзомепразол*, показал, что при включении в исследование боль в эпигастрии беспокоила практически всех пациентов (94,4 % БМ/ПМ и 100 % ММ). На фоне проводимой терапии на 3 сутки данная жалоба беспокоила 92 % БМ/ПМ и 83 % ММ ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,884$), через неделю – половину больных БМ/ПМ и 16,7 % ММ ($\chi^2 = 1,05$, $p = 0,306$). Спустя 2 недели от начала лечения 11 % БМ/ПМ сохраняли данную жалобу ($\chi^2 = 0,66$, $p = 0,418$). Через 4 недели боль не беспокоила пациентов анализируемых групп.

При анализе эндоскопической картины у пациентов, получавших рабепразол или эзомепразол в составе ЭТ, установлено, что 24 язвенных дефекта локализованы в луковице ДПК. В желудке определены 18 язвенных дефектов, из них на малой кривизне – 13, в антральном отделе – 1, в теле желудка – 2, в кардиальном отделе – 2, все – только у БМ/ПМ. Размеры язвенных дефектов в луковице ДПК у пациентов БМ/ПМ и ММ были сопоставимы и составили 0,7 (0,53; 1,0) см и 0,72 (0,5; 0,98) см соответственно. У БМ/ПМ язвенные дефекты также были локализованы и в желудке: на малой кривизне (0,83 (0,7; 1,0) см), в теле (0,55 (0,43; 0,68) см), в антральном (0,7 см) и кардиальном (0,45 (0,38; 0,53) см) его отделах. Слабая степень обсемененности НР при гистобактериоскопии установлена у каждого пятого БМ/ПМ и у 16,7 % ММ ($\chi^2 = 0,02$, $p = 0,894$), средняя – у 75 % БМ/ПМ и 83,3 % ММ ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,873$), выраженная – только у 2 пациентов БМ/ММ ($\chi^2 = 0,33$, $p = 0,565$). При проведении верификации НР с помощью уреазного теста были получены следующие результаты: у ММ – в 3 случаях получен резкоположительный, еще в 3 – положительный. Среди БМ/ПМ резкоположительный результат у 10 ($\chi^2 = 0,56$, $p = 0,454$), положительный у 25 ($\chi^2 = 0,19$, $p = 0,662$), слабоположительный у 1 больного ($\chi^2 = 0,17$, $p = 0,684$).

Таким образом, различий в скорости редукции симптомов у пациентов БМ/ПМ и ММ в группе принимавших рабепразол и эзомепразол не было, что, по-видимому, связано с тем, что указанные препараты метаболизируются вне ферментной системы CYP2C19. При контрольной ФЭГДС рубцевания язвенных дефектов удалось добиться у всех пациентов анализируемых групп. При контрольной гистобактериоскопии и проведении уреазного теста получены отрицательные результаты.

*Анализ клинической и эндоскопической картины у пациентов, получавших в составе ЭТ омепразол*

Безусловно, наиболее распространенной жалобой, предъявляемой пациентами с ЯБ в анализируемых группах при включении в исследование, была боль в эпигастрии, которая одинаково часто беспокоила больных из групп БМ/ПМ и ММ – в 88,5 и 87,5 % случаев соответственно ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,981$). При сравнении динамики боли в эпигастрии у пациентов БМ/ПМ и ММ установлено, что через 3 дня от начала терапии боль продолжала беспокоить 85,5 % пациентов БМ/ПМ и 75 % ММ ($\chi^2 = 0,16$, $p = 0,688$). Через неделю данный симптом беспокоил 50 % больных из группы БМ/ПМ, а в группе ММ – 25 % пациентов ($\chi^2 = 2,24$, $p = 0,134$); через 2, 4 и 6 недель боль в эпигастрии не беспокоила пациентов из группы ММ, тогда как больные из группы БМ/ПМ предъявляли данную жалобу в 25,44 % ($\chi^2 = 5,99$, $p = 0,014$), 11,4 % ($\chi^2 = 2,71$, $p = 0,1$) и 6,58 % случаев ($\chi^2 = 1,57$, $p = 0,210$) соответственно.

При включении в исследование дискомфорт в эпигастрии беспокоил только пациентов из группы БМ/ПМ ($\chi^2 = 2,50$, $p = 0,114$), а через 3 дня от начала терапии 10,53 % пациентов БМ/ПМ и 4,17 % пациентов ММ ($\chi^2 = 0,85$, $p = 0,358$) предъявляли данную жалобу. Через неделю пациенты ММ на дискомфорт не жаловались, тогда как 3,95 % больных, из группы БМ/ПП, он продолжал беспокоить ($\chi^2 = 0,94$, $p = 0,331$), через 2, 4 и 6 недель данный симптом

беспокоил 17,54% ($\chi^2$ = 4,15, p = 0,042), 23,25% ($\chi^2$ = 5,48, p = 0,019) и 20,61% ($\chi^2$ = 4,87, p = 0,027) пациентов соответственно. Анализ динамики данного симптома представляет самостоятельный интерес в связи с тем, что вероятнее всего он связан с трансформацией болевого синдрома: по мере уменьшения боли нарастает дискомфорт. Таким образом, скорость регресса симптомов заболевания выше у пациентов ММ. Так, к окончанию второй недели лечения боль в эпигастральной области, дискомфорт в эпигастрии статистически чаще беспокоили пациентов БМ/ПМ.

При анализе исходной эндоскопической картины установлено, что 165 язвенных дефектов локализованы в луковице ДПК. В желудке определены 87 язвенных дефектов, из них на малой кривизне – 66, на большой кривизне – 1, множественные язвы желудка (антральный отдел и тело желудка) – 2, в антральном отделе – 9, в теле желудка – 4, в кардиальном отделе – 5. Размеры язвенных дефектов у пациентов БМ/ПМ и ММ были сопоставимы. Средние размеры язв в луковице ДПК составили 0,83 (0,7; 1,0) см у БМ/ПМ и 0,69 (0,5; 0,9) см у ММ (U = 901,0, p = 0,056), на малой кривизне – 0,87 (0,7; 1,0) см и 0,78 (0,58; 1,0) см (U = 161,0, p = 0,672), множественные поражения желудка – 0,5 и 0,3 см соответственно. Кроме этого, у БМ/ПМ язвенные дефекты локализовались на большой кривизне желудка – 0,5 см, в антральном – 0,99 (0,7; 1,0) см и кардиальном отделах – 0,52 (0,4; 0,6) см, а также в теле желудка – 0,6 (0,3; 0,85) см. При гистобактериоскопии чаще была выявлена средняя степень обсемененности: у 66,67% пациентов БМ/ПМ и у 50% пациентов ММ ($\chi^2$ = 0,61, p = 0,434), реже – слабая в 25 и 37,5% ($\chi^2$ = 0,95, p = 0,329) и выраженная в 8,33% и 12,5% ($\chi^2$ = 0,39, p = 0,535) случаев соответственно, статистически значимых различий выявлено не было. Достоверных различий не было получено и при проведении верификации HP с помощью уреазного теста.

При проведении контрольной ФЭГДС у пациентов из группы БМ/ПМ язвенные дефекты сохранялись в луковице ДПК у 42 пациентов (средние размеры 0,67 (0,6; 0,7) см), на малой кривизне – у 34 (средние размеры – 0,85 (0,6; 0,95) см), в антральном отделе – у 4 (0,83 (0,58; 1,05) см), в теле желудка – у одного (средние размеры – 0,3 см) пациента. У пациентов ММ язвенные дефекты сохранились лишь у 2 пациентов на малой кривизне желудка (средние размеры (0,65 (0,58; 0,73) см). Таким образом, рубцевания язвенных дефектов статистически значимо чаще удалось добиться в группе ММ ($\chi^2$ = 4,59, p = 0,032). При контрольной гистобактериоскопии у 1 пациента ММ установлена слабая степень обсемененности. Среди БМ/ПМ слабая степень обсемененности установлена у 13,6%, средняя – у 15,79%, выраженная – у 2,19%. При проведении уреазного теста у одного ММ получен слабоположительный результат, у 23 – отрицательные. У 72 БМ/ПМ получены положительные результаты ($\chi^2$ = 5,30, p = 0,021), у 156 – отрицательные результаты уреазного теста ($\chi^2$ = 1,19, p = 0,275). То есть по результатам гистобактериоскопии и быстрого уреазного теста у БМ/ПМ эрадикация HP была неэффективной чаще, чем у ММ ($\chi^2$ = 5,30, p = 0,021).

Таким образом, установлено, что на фоне лечения омепразолом в составе ЭТ клиническая и эндоскопическая эффективность выше у пациентов ММ ИПП. Учитывая тождественность исходной клинической и эндоскопической картины, идентичность проводимой ЭТ, различия темпов регресса симптомов заболевания, вероятнее всего, объясняются различной скоростью метаболизма омепразола: эффективность минимальна у пациентов БМ/ПМ вследствие максимальной скорости метаболизма ИПП. На этом основании была сформулирована рабочая гипотеза о необходимости удвоения дозы омепразола для повышения вероятности эрадикации HP и большей скорости редукции клинической картины у пациентов БМ ИПП (омепразола). Для ее подтверждения была набрана контрольная группа пациентов с ЯБ, ассоциированной с HP, в количестве 20 человек. Гендерный состав контрольной группы: 4 женщины и 16 мужчин. Состав и клиническая картина пациентов контрольной группы не отличались от таковых в основной части исследования.

Всем пациентам было выполнено ФЭГДС с верификацией HP с помощью быстрого уреазного теста и гистобактериоскопии. По результатам ФЭГДС во всех случаях были выявлены язвенные дефекты: 16 – в луковице ДПК, 3 – на малой кривизне, 1 – в теле желудка. Средние размеры язв в луковице – 0,68 (0,58; 0,8), на малой кривизне – 0,8 (0,7; 0,9), в теле – 0,7 см. Результаты уреазного теста – положительные во всех анализируемых случаях, по данным гистобактериоскопии средняя степень обсемененности установлена у 4 пациентов с ЯБЖ и 11 – с ЯБДПК ($\chi^2$ = 0,22, p = 0,642), выраженная степень обсемененности у 5 пациентов с ЯБДПК ($\chi^2$ = 1,19, p = 0,275). По результатам определения полиморфизма гена CYP2C19 все пациенты были БМ. Была назначена ЭТ I линии:

в качестве антисекреторного препарата – омепразол в дозе 40 мг 2 раза в сутки; среди антихеликобактерных препаратов были назначены амоксициллин по 1000 мг в сочетании с кларитромицином по 500 мг 2 раза в сутки. Продолжительность терапии – 10 дней. Затем лечение было продолжено половинными дозами омепразола по 40 мг один раз в сутки в течение 4 недель.

Динамика жалоб пациентов контрольной группы: через 3 дня от начала терапии боль в эпигастральной области продолжала беспокоить одного пациента с ЯБЖ и 4 – с ЯБДПК; дискомфорт в эпигастрии – 3 и 10 пациентов соответственно. Через неделю от начала лечения жалобы на дискомфорт в эпигастральной области сохранялись у 1 пациента с ЯБЖ и 2 пациентов с ЯБДПК; боль в эпигастрии сохранялась у 1 пациента с ЯБДПК. На контрольной ФЭГДС через 14 дней от начала ЭТ было получено рубцевание язвенных дефектов в 100% случаев. Контроль уреазного дыхательного теста и гистобактериоскопии через 4 недели проведен с отрицательными результатами.

Таким образом, в контрольном исследовании нами было доказано, что удвоение дозы омепразола повышает эффективность ЭТ в популяции пациентов с ЯБ, ассоциированной с НР, проживающих на территории Омской области и являющихся БМ омепразола.

## Выводы

Наиболее часто назначаемым ИПП у пациентов, страдающих ЯБ, проживающих на территории Омской области, является омепразол. Среди пациентов, страдающих ЯБ, ассоциированной с НР, проживающих на территории Омской области, преобладают БМ (71,4%) и ПМ (18,4%) ИПП. У пациентов БМ/ПМ ИПП, получавших в составе ЭТ омепразол в стандартных дозах, скорость динамики клинических симптомов на фоне лечения ниже, а частота и длительность обострений язвенной болезни выше, чем у ММ. У пациентов БМ/ПМ ИПП, получавших в составе ЭТ омепразол в стандартных дозах, скорость рубцевания язвенных дефектов и эффективность эрадикации НР ниже, чем у медленных ($p = 0,022$ и $p = 0,021$ соответственно). Вариантами решения проблемы могут быть либо удвоение дозы омепразола для БМ и ПМ ИПП относительно стандартной, либо назначение в составе ЭТ ИПП, метаболизируемых вне CYP2C19 (рабе-, эзомепразол).

## Список литературы

1. Давыденко М.Н. Эрадикационная терапия осложненной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у больных, перенесших радикальную дуоденопластику: дис. … канд. мед. наук. – Краснодар, 2003. – 167 с.

2. Жербун А.Б. Исследование антибиотикорезистентности штаммов H. pylori, циркулирующих в Санкт-Петербурге в современный период / А.Б. Жербун, А.В. Сварваль, Р.С. Ферман // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2, прил. 1. – С. 18–19.

3. Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Helicobacter pylori: IV Маастрихтское соглашение // Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции H. Pylori – Маастрихт 4 (Флоренция) // Best Clinical Practice. Русское издание. – 2012. – Вып. 2. – С. 4–23.

4. Лапина Т.Л. Выбор схемы эрадикационной терапии при Helicobacter pylori в случае необходимости повторного лечения // Врач. – 2008. – № 4. – С. 64–67.

5. Маев И.В. Влияние полиморфизма гена CYP2C19 на эффективность использования ингибиторов протонной помпы в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, П.А. Белый, Е.Г. Лебедева // Лечащий врач. – 2011. – № 7. – С. 93–95.

6. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукес [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 304 с.

7. Ткач С.М. Цитохром P450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач, Ю.Г. Кузенко, Б.Н. Марусанич // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 50–55.

8. Dadabhai A. Rabeprazole: a pharmacologic and clinical review for acid-related disorders / A. Dadabhai, F.K. Friedenberg // Expert Opin. Drug Saf. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 119–126.

9. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of H. pylori / T. Furuta [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 81. – P. 521–528.

## References

1. Davidenko M.N. *Eradicatsionnaya terapiya oslozhnennoy yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki u bolnykh, perenesshikh radikalnuyu duodenoplastiku* [Eradication therapy of complicated ulcers duodenal ulcers in patients undergoing radical duodenoplasty]. Krasnodar, 2003, 167 p.

2. Zherbun A.B., Svarval A.V., Ferman R.S., Clinical Microbiology and antimicrobial chemotherapy, 2008, so 10, no. 2, app. 1., pp. 18–19.

3. Isacov V.A., Best Clinical Practice. Russian edition, 2012, Vol. 2, pp. 4–23.

4. Lapina T.L., Vrach, 2008, no.4, pp. 64–67.

5. Maev I.V., Belyy P.A., Lebedeva E.G., Lechaschiy vrach, 2011, no. 7, pp. 93–95.

6. Kukes V.G. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv. Nauchnye osnovy personalizirovannoy meditsiny: rucovodstvo dlya vrachey* [The metabolism of drugs. Scientific bases of personalized medicine : a guide for physicians]. Moskow, Geotar-Media, 2008, 304 p.

7. Tcach S.M., Kuzenko U.G., Marusanich B.N., Suchasna gastroenterologiya, 2006, no. 1 (27), pp. 50–55.

8. Dadabhai A. Rabeprazole: a pharmacologic and clinical review for acid-related disorders / A. Dadabhai, F.K. Friedenberg // Expert Opin. Drug Saf. 2009. Vol. 8, no. 1. pp. 119–126.

9. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of H. pylori / T. Furuta [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 81, pp. 521–528.

**Рецензенты:**

Зверев Я.Ф., д.м.н., профессор кафедры фармакологии, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул;

Ортенберг Э.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.