

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БЫСТРЫМ И МЕДЛЕННЫМ МЕТАБОЛИЗМОМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ

Елохина Е.В.¹, Скальский С.В.¹, Костенко М.Б.¹

¹ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Омск, Россия (644099, Омск, ул. Ленина, 12), e-mail elochina@yandex.ru

Фармакогенетические исследования установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства, в том числе ингибиторы протонной помпы (ИПП). Изучены динамика клинической, эндоскопической картины и эффективность эрадикации НР у больных ЯБ, ассоциированной с НР, проживающих в Омской области, на фоне проводимой эрадикационной терапии в зависимости от типа метаболизма ИПП. У пациентов быстрых и промежуточных метаболизаторов ИПП, получавших в качестве антисекреторных препаратов омепразол в стандартных дозах, скорость динамики клинических симптомов на фоне лечения ниже, а частота и длительность обострений, риски осложнений ЯБ выше, чем у медленных. Инструментально доказанная эффективность эрадикационной терапии у пациентов, получавших в качестве антисекреторного препарата омепразол, выше у медленных метаболизаторов.

Ключевые слова: фармакогенетика, ингибиторы протонной помпы, язвенная болезнь.

EFFICIENCY OF ERADICATION THERAPY AT PATIENTS WITH THE FAST AND SLOW METABOLISM OF INHIBITORS OF THE PROTON POMP

Elokhina E.V.¹, Skalsky S.V.¹, Kostenko M.B.¹

¹Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia (644099, Omsk, Lenin str., 12), e-mail elochina@yandex.ru

Pharmacogenetic studies have established the heterogeneity of the human population in its ability to metabolize drugs, including proton pump inhibitors. Dynamics of clinical, endoscopic picture and efficiency of HP eradication in patients with peptic ulcer associated with HP living in Omsk region, on the background of eradication therapy depending on the type of metabolism of the IPP. Patients fast and intermediate latter to insucient buildup of STIs treated as antisecretory drugs omeprazole standard doses, speed dynamics of clinical symptoms against a background of treatment below, and the frequency and duration of exacerbations, the risks of complications of ulcer disease is higher than slow the latter to insucient buildup. Instrumental proved the effectiveness of eradication therapy in patients, treated as an antisecretory drug omeprazole, higher in slow the latter to insucient buildup.

Keywords: pharmacogenetics, inhibitors of a proton pump, stomach ulcer.

Введение

В лечении язвенной болезни гастродуоденальной зоны в настоящее время преследуются две цели – заживление язвенного дефекта и эрадикация *Helicobacter pylori* (НР) [3]. В терапии пациентов, страдающих язвенной болезнью (ЯБ), можно выделить три основных направления: этиотропное, направленное на эрадикацию НР; патогенетическое, приводящее к снижению продукции соляной кислоты, и симптоматическое, цель которого – купировать симптомы заболевания [4]. Внедрение эрадикационной терапии (ЭТ) радикально поменяло структуру затрат на лечение и профилактику данного заболевания. Обострения и рецидивы ЯБ без назначения антихеликобактерной терапии наступают у 67% пациентов, а после успешной эрадикации – лишь у 6% [88]. В связи со снижением частоты обострений и

возникновения осложнений ЯБ после проведенной ЭТ этот вариант лечения становится экономически эффективным и улучшающим качество жизни больных [6].

Ключевым моментом в терапии кислотозависимых заболеваний является блокада желудочной секреции [2]. Использование антисекреторных препаратов позволяет снизить продукцию соляной кислоты париетальной клеткой, способствует быстрому купированию клинических проявлений ЯБ и заживлению язвенного дефекта [99]. Современные требования к антисекреторному препарату предполагают достаточное снижение секреции, предсказуемость (т.е. минимальную первичную резистентность), высокую безопасность и оптимальное соотношение цена/эффективность [222]. Высокая эффективность противоязвенной терапии достигается при поддержании интрагастрального pH выше 3,0 в течение не менее 18 часов в сутки при лечении язв желудка и выше 4,0 при лечении язв луковицы ДПК [1]. При pH более 5 дополнительно создаются неблагоприятные условия для жизнедеятельности бактерий и лучшие — для реализации антихеликобактерного действия антибиотиков [5]. ИПП — единственная группа препаратов, обеспечивающая оптимальные значения pH, что определяет их место в составе ЭТ и является независимым фактором, повышающим эффективность эрадикации.

Известно, что метаболизм ИПП осуществляется преимущественно ферментом CYP2C19 суперсемейства цитохрома P450. К настоящему моменту для данного фермента известно 17 изоформ, определяющих быстрый, промежуточный и медленный метаболизм препаратов [7]. Скорость метаболизма ИПП у быстрых (БМ) и промежуточных (ПМ) метаболизаторов выше, что приводит к менее значимому клиническому эффекту (снижению желудочной секреции), чем у медленных метаболизаторов (ММ). Выявлены этнические и расовые различия распространенности фенотипов: медленными метаболизаторами являются 2—6% лиц европеоидной расы и 14—22% лиц монголоидной расы [7]. Важно, что метаболический фенотип влияет не только на эффективность кислотоингибирования, но и на результаты ЭТ в целом [Ошибка! Источник ссылки не найден.10]. Вследствие быстрого метаболизма у гомозигот стандартные дозы ИПП подавляют желудочную секрецию хуже, чем у лиц с мутантным генотипом. Кроме более выраженного антисекреторного действия ИПП, у ММ выше и частота эрадикации НР при проведении как двойной, так и тройной анти-НР терапии: для достижения 100%-ной эрадикации при тройной терапии доза ИПП у них может быть в четыре раза ниже, чем у гомозигот [10].

Цель исследования: изучить динамику клинической, эндоскопической картины и эффективность эрадикации НР у больных ЯБ, ассоциированной с НР, проживающих в Омской области, на фоне проводимой эрадикационной терапии в зависимости от типа метаболизма ИПП.

Материалы и методы. В открытом проспективном когортном исследовании оценивался полиморфизм гена CYP2C19 у пациентов с ЯБ, ассоциированной с НР, проживающих на территории Омской области, как генетический предиктор варианта метаболизма ИПП и клинико-инструментальной эффективности ЭТ в целом.

Критерии включения: принадлежность к европеоидной расе (по фенотипу), возраст старше 18 лет, верифицированный результатами фиброгастродуоденоскопии (ФЭГДС) диагноз ЯБ, ассоциированной с НР (по данным быстрого уреазного теста и гистобактериоскопии), лечение в условиях стационара/частной клиники для обеспечения максимальной комплаентности, 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 (отказ от приема ЛС, отказ от эндоскопического контроля после проведенной терапии), прием потенциально гастротоксичных препаратов (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, цитостатики), прием противоязвенных препаратов (ИПП, H₂-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.

Клиническая характеристика основной группы больных

В состав когорты вошли 294 пациента, из которых 198 были мужчины (67,35%) и 96 – женщины (32,65%). Средний возраст включенных в исследование – 51,8 (45,0; 60,0)¹ года. 17 пациентов находились на лечении в гастроэнтерологическом отделении, 15 – в гастрохирургическом, 262 – в частной клинике. Возраст дебюта заболевания у пациентов – 39,25 (25,0; 49,0) лет. Длительность язвенного анамнеза составила 12,57 (4,0; 20,0) лет. На следующем этапе для выявления ассоциаций клинических, лабораторных (генетических) и инструментальных факторов с особенностями течения ЯБ, ассоциированной с НР, и оценки эффективности ЭТ пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с результатами определения полиморфизма гена CYP2C19. 1-я группа – пациенты быстрые и промежуточные метаболизаторы ИПП, n=264; 2-я группа – пациенты медленные метаболизаторы ИПП, n=30.

Всем пациентам, включенным в исследование, была назначена ЭТ первой линии, включающая ИПП, амоксициллин и кларитромицин. Среднесуточная доза амоксициллина в

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

группе БМ/ПМ составила 2022,73 (2000,0; 2000,0), ММ – 2000,0 мг ($U = 3915,0$, $p = 0,919$). Среднесуточная доза кларитромицина в обеих группах составила 1000 мг ($U = 3960,0$, $p = 1,0$). Длительность терапии антихеликобактерными средствами составила 9,32 (7,0; 10,0) суток в группе БМ/ПМ и 9,0 (7,0; 10,0) суток в группе ММ и не имела статистически значимых различий ($U = 3646,5$, $p = 0,477$).

Из группы антисекреторных препаратов пациенты анализируемых групп получали омепразол, эзомепразол и рабепразол. Продолжительность терапии могла различаться в зависимости от эндоскопической картины ко второй неделе ЭТ: при сохранении язвенного дефекта терапия была продолжена до четырех недель. В анализируемых группах статистически значимых различий в частоте назначения омепразола ($\chi^2 = 0,07$, $p = 0,791$) и эзомепразола ($\chi^2 = 2,70$, $p = 0,100$) не было; тогда, как рабепразол статистически значимо чаще назначался в группе БМ ($\chi^2 = 8,89$, $p = 0,003$). Установлено, что омепразол всем пациентам в анализируемых группах назначался в разовой дозе 20 мг и кратностью два раза в сутки ($U = 2736,0$, $p = 1,0$). Длительность терапии омепразолом составила в группе БМ/ПМ 20,78 (14,0; 28,0), а в группе ММ – 15,71 (10,0; 24,0) суток ($U = 1585,5$, $p = 0,0005$), т.е. имела статистически значимые различия. Эзомепразол назначался только пациентам из группы БМ/ПМ, среднесуточная доза составила 35,0 (20,0; 40,0) мг, длительность терапии – 20,58 (14,0; 25,0) суток. Рабепразол всем пациентам в анализируемых группах назначался в среднесуточной дозе 40 мг ($U = 36,0$, $p = 1,0$). Длительность терапии рабепразолом составила в группе БМ/ПМ 15,83 (10,0; 16,5), а в группе ММ – 15,33 (10,0; 21,5) суток ($U = 31,5$, $p = 0,673$), т.е. не имела статистически значимых различий.

Клинический метод. У пациентов собирали анамнез ЯБ 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 шести недель.

Эндоскопический метод. На этапе установления диагноза и контроля эффективности фармакотерапии выполнялась ФЭГДС аппаратом OLYMPUS (Япония). При эндоскопическом исследовании, согласно классификации Ф.И. Комарова и А.В. Калинина (1992), выделяли небольшие язвы – до 0,5 см, средние – 0,5-1,0 см, крупные (большие) – 1,1-2,0 см при локализации язвы в ДПК и 1,1–2,9 см при локализации в желудке, гигантские – более 2,0 см в ДПК и 3,0 см в желудке.

Верификацию НР осуществляли с помощью гистобактериоскопии и быстрого уреазного теста до начала и через 4 недели после окончания эрадикационной терапии. Проводили эндоскопическую биопсию слизистой оболочки желудка (биоптат из антрального отдела и тела), а если была выявлена язва двенадцатиперстной кишки – брали биоптат из

луковицы. Для идентификации НР инфекции использовали метод гистобактериоскопии с окраской по методу Гимзыи быстрый уреазный тест.

Молекулярно-генетический метод. Определение полиморфизма гена CYP2C19 проводилось в лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск (зав. группой — к.б.н. М.Л. Филипенко) совместно с лабораторией ДНК-диагностики кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России (зав. кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор А.В. Кононов).

Результаты исследования. При исследовании полиморфизма CYP2C19*2 выявлено, что 71,4% пациентов имели генотип быстрых (G/G), 18,4% — промежуточных (G/A), 10,2% — медленных метаболизаторов (A/A). Ввиду схожей скорости метаболизма ИПП и ассоциацией скорости с эффективностью и безопасностью антисекреторной терапии БМ и ПМ, эти пациенты были объединены в одну группу. В результате все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: первая — БМ и ПМ, вторая — ММ.

Обострения ЯБ встречались чаще в группе БМ/ПМ: 2,6 в год (2,0; 3,0) против 1,5 раз в год (1,0; 2,0) в группе ММ ($U = 1432,5$, $p = 0,000..$). 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) ($U = 131,0$, $p = 0,000..$). При анализе частоты развития осложнений установлено, что в группе БМ/ПМ они составили 22,7% от общего количества пациентов, а в группе ММ — 13,3% ($\chi^2 = 2,38$, $p = 0,123$). Среди всех осложнений ЯБ в анализируемых группах наиболее часто встречалось кровотечение (16,3% в группе БМ/ПМ и 10% в группе ММ), все остальные осложнения были маловероятными, особенно в группе ММ (до 3%). Различия по частоте возникновения осложнений в анализируемых группах статистически не значимы.

Динамика наличия и выраженности симптомов заболевания оценивалась в динамике от момента обращения и далее на 3, 7, 14, 28 и 42 сутки от начала лечения. Анализ динамики клинических и эндоскопических данных у пациентов БМ/ПМ и ММ проводился отдельно для принимавших омепразол, рабепразол и эзомепразол.

Анализ клинической и эндоскопической картины у пациентов, получавших в составе ЭТ рабепразол и эзомепразол

Анализ кинической 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 — половина больных БМ/ПМ и 16,7% ММ отмечали боль ($\chi^2 = 1,05$, p

= 0,306). Спустя 2 недели от начала лечения 11% из группы БМ/ПМ сохраняли данную жалобу ($\chi^2 = 0,66$, $p = 0,418$). Через 4 недели боль не беспокоила пациентов анализируемых групп.

Изжога при включении в исследование беспокоила около 60% больных БМ/ПМ и всех ММ ($\chi^2 = 0,72$, $p = 0,396$). Через 3 дня 47% БМ/ПМ и 50% ММ жаловались на изжогу ($\chi^2 = 0,01$, $p = 0,941$), через неделю – 41,7% БМ/ПМ и 33,3% ММ отмечали данный симптом ($\chi^2 = 0,07$, $p = 0,798$). Через 2 недели пациенты анализируемых групп данную жалобу не отмечали.

При включении в исследование 64% пациентов из группы БМ/ПМ и все пациенты ММ отмечали тошноту ($\chi^2 = 0,5$, $p = 0,479$). Через 3 дня половина пациентов из группы БМ/ПМ и 83% ММ продолжали предъявлять жалобу на тошноту ($\chi^2 = 0,37$, $p = 0,541$), через неделю только 11% из группы БМ/ПМ отмечали данный симптом ($\chi^2 = 0,66$, $p = 0,418$). Начиная со второй недели, данная жалоба не беспокоила пациентов анализируемых групп.

Отрыжка при включении в исследование беспокоила каждого десятого пациента из группы БМ/ПМ и всех из группы ММ ($\chi^2 = 9,51$, $p = 0,02$), на 3 день лечения – 8,3% пациентов БМ/ПМ и половину из группы ММ ($\chi^2 = 4,40$, $p = 0,036$), через неделю – один пациент из группы БМ/ПМ и 2– из группы ММ предъявляли данную жалобу ($\chi^2 = 5,26$, $p = 0,022$). Через 2 недели жалобу на отрыжку пациенты анализируемых групп не предъявляли.

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 анализе эндоскопической картины 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. При включении в исследование размеры язвенных дефектов у пациентов БМ/ПМ и ММ были сопоставимы. Так, в луковице ДПК они составили 0,7 (0,53; 1,0) см у БМ/ПМ и 0,72 (0,5; 0,98) см у ММ. У БМ/ПМ язвенные дефекты также были локализованы на малой кривизне (0,83 (0,7; 1,0) см), в теле желудка (0,55 (0,43; 0,68) см), в антральном (0,7 см) и кардиальном (0,45 (0,38; 0,53) см) отделах.

Слабая степень обсемененности 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/ПМ ($\chi^2 = 0,33$, $p = 0,565$). 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 ($\chi^2 = 0,17$, $p = 0,684$).

При контрольной ФЭГДС рубцевание язвенных дефектов удалось добиться у всех пациентов анализируемых групп. На контрольной гистобактериоскопии и при проведении уреазного теста получены отрицательные результаты у всех пациентов, включенных в исследование.

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

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 ($\chi^2 = 0,00$, $p = 0,981$). 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/ПМ 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.

Несмотря на то, что изжога не является симптомом ЯБ, данная жалоба беспокоила половину пациентов анализируемых групп до начала терапии ($\chi^2 = 0,22$, $p = 0,643$). Вероятнее всего изжога у пациентов связана с сопутствующим рефлюксом. Через 3 дня данный симптом беспокоил 24,54 и 1,75% пациентов из групп БМ/ПМ и ММ ($\chi^2 = 3,06$, $p = 0,080$). Через неделю изжога достоверно чаще беспокоила пациентов из группы БМ/ПМ ($\chi^2 = 5,40$, $p = 0,020$). Спустя 2 и 4 недели данный симптом беспокоил только больных из группы БМ/ПМ в 11,4% случаев ($\chi^2 = 2,71$, $p = 0,100$), через 6 недель – 7,02% пациентов ($\chi^2 = 1,67$, $p = 0,196$).

При включении в исследование 56,14% БМ/ПМ и 41,67% ММ предъявляли жалобу на тошноту ($\chi^2 = 0,58$, $p = 0,446$). Спустя 3 дня от начала терапии она беспокоила 49,12% БМ/ПМ и 33,33% ММ ($\chi^2 = 0,84$, $p = 0,358$). Через неделю данную жалобу предъявляли 36,84% пациентов БМ/ПМ и 20,83% ММ ($\chi^2 = 1,29$, $p = 0,256$). Через 2 и 4 недели на тошноту жаловались только больные из группы БМ/ПМ в 19,3 и 4,39% случаев соответственно ($\chi^2 =$

4,56, $p = 0,033$, $\chi^2 = 1,05$, $p = 0,306$). Спустя бнедель пациенты анализируемых групп не предъявляли жалобы на тошноту.

Отрыжка не беспокоила пациентов из группы ММ, тогда как пациентов БМ/ПМ при включении в исследование — в 28,07% ($\chi^2 = 6,60$, $p = 0,010$), через 3дня — в 21,93% ($\chi^2 = 5,17$, $p = 0,023$), через неделю — 7,46% ($\chi^2 = 1,78$, $p = 0,182$). Спустя 2 недели от начала лечения отрыжка не беспокоила пациентов из группы БМ/ПМ.

Таким образом, скорость регресса симптомов заболевания выше у пациентов ММ. Различия становятся очевидными через одну неделю от начала терапии, а через две недели — они уже достоверны. Так, различия по частоте предъявления жалобы на изжогу достоверны через неделю от начала терапии ($\chi^2 = 5,40$, $p = 0,020$); различия по остальным симптомам у — к окончанию второй недели лечения: боль в эпигастральной области ($\chi^2 = 5,99$, $p = 0,014$), дискомфорт в эпигастрии ($\chi^2 = 4,15$, $p = 0,042$), тошнота ($\chi^2 = 4,56$, $p = 0,033$).

Анализ эндоскопических данных на этапе включения в исследование у пациентов БМ/ПМ и ММ, получавших в составе ЭТ омепразол

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 отдела 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 луковицы 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 ($U = 161,0$, $p = 0,672$), при множественных поражениях 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 НР 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 четырех (0,83 (0,58; 1,05) см), в теле желудка — у одного (средние размеры — 0,3 см) пациентов. У пациентов ММ язвенные дефекты сохранились на малой кривизне желудка

лишь у двух пациентов (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 одного 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 больного ММ получен слабоположительный результат, у 23 – отрицательные. У 72 больных 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 НР была неэффективной чаще, чем у ММ ($\chi^2 = 5,30$, $p = 0,021$).

Таким образом, 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.

Выводы:

1. Среди представителей населения Омской области, страдающих ЯБ, ассоциированной с НР, преобладают быстрые (71,4%) и промежуточные метаболизаторы (18,4%), что определяет более низкую эффективность ряда ИПП даже при выполнении стандартов, повышает риски рецидивов и осложнений заболевания.
2. У пациентов БМ/ПМ ИПП, получавших в качестве антисекреторных препаратов омепразол в стандартных дозах, скорость динамики клинических симптомов на фоне лечения ниже, а частота и длительность обострений, риски осложнений ЯБ выше, чем у ММ. Таким образом, генотип метаболизма ИПП является независимым фактором риска неэффективности комплексной эрадикационной терапии.
3. Инструментально доказанная эффективность ЭТ у пациентов, получавших в качестве антисекреторного препарата омепразол, выше у ММ: рубцевания язвы удалось добиться в группе ММ у 93,33% пациентов, тогда как в группе БМ – в 68,56% случаев ($\chi^2 = 5,26$, $p = 0,022$). По результатам контрольных гистобактериоскопии и быстрого уреазного теста эрадикация НР чаще была неэффективной у БМ/ПМ ($\chi^2 = 5,30$, $p = 0,021$). В группе пациентов, получавших в качестве антисекреторных препаратов рабепразол или эзомепразол, инструментальная эффективность фармакотерапии оказалась одинаковой в группах БМ/ПМ и ММ.

Список литературы



1. Звягинцева Т. Д. Фармакотерапия кислотозависимых заболеваний / Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород // ЛікиУкраїни. – 2012. – № 10 (166). – С. 66-72.
2. Курилович С. А. Антисекреторный потенциал пантопразола (Санпраза) / С. А. Курилович, Л. Е. Черношейкина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 7. – С. 119-122.
3. Лапина Т. Л. Две цели лечения язвенной болезни – заживление язвы и эрадикация *Helicobacter pylori*/ Т. Л. Лапина // Сучаснагастроентерологія. – 2010. – № 3. – С. 48-53.
4. Маев И. В. Современные подходы к лечению язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [Электронный ресурс] / И. В. Маев// Лечащий Врач. – 2003. – № 5. – Режим доступа: <http://www.osp.ru/doctore/2003/05/004.htm>.
5. Прохорова Л. В. Антисекреторная терапия гастроэнтерологических заболеваний : лекция / Л. В. Прохорова // Уральский медицинский журнал. – 2007. – № 5. – С. 31-35.
6. Риск развития псевдомембранозного колита у пациентов, получающих препараты, понижающие уровень кислотности, и антибиотики: результаты, мета-анализ // Ann. Fam. Med. Published May. – 2012. – № 10 (3). – P. 241-249.
7. Ткач С. М. Цитохром P450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы / С. М. Ткач, Ю. Г. Кузенко, Б. Н. Марусанич // Сучаснагастроентерологія. – 2006. – № 1 (27). – С. 50-55.
8. Bjorkman D. J. Documentation of competency on sedation for gastrointestinal endoscopy / D. J. Bjorkman// Digestion. – 2010. – Vol. 82, № 2. – P. 121-123.
9. Shi S. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics / S. Shi, U. Klotz // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 64. – P. 935-951.
10. Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy/ G. Treiber // Gut. – 2004. – Vol. 53, № 6. – P. A123.

Рецензенты:

Ливзан ~~М.ария~~ ~~А.натольевна~~ – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Омск.

Пеньевская ~~Н.аталья~~ ~~А.лександровна~~ – д.м.н., зав. кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ, г. Омск.

|