

АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОМЕПРАЗОЛА ОТ ФЕНОТИПА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Калугин А.А.¹, Степченко А.А.¹, Мищенко Е.В.²

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск, Россия; e-mail: dr.kalugin2010@yandex.ru

²ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия

Проведен анализ зависимости клинической эффективности омепразола при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) от фенотипа окислительного метаболизма пациента, определённого с помощью препарата маркера – эуфиллина. Наличие медленного фенотипа окисления у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, принимающих омепразол, позволяет ожидать выраженный клинический эффект в краткие сроки. Выявление очень медленного фенотипа окисления у больных ГЭРБ позволяет предполагать быстрое возникновение побочных эффектов при применении средних доз препарата, в связи с чем суточная доза омепразола должна быть уменьшена. При быстром фенотипе окисления средние дозы могут не оказать необходимого клинического эффекта, поэтому суточную дозу омепразола у этой категории больных необходимо увеличивать по сравнению со средней стартовой. Определение скорости окислительного метаболизма препарата в печени позволяет индивидуализировать фармакотерапию омепразолом у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

Ключевые слова: фенотип окислительного метаболизма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, омепразол.

ANALYSIS OF DEPENDENCE OF CLINICAL EFFICIENCY OF OMEPRAZOLE ON THE PHENOTYPE OF OXIDATIVE METABOLISM AT PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Kalugin A. A.¹, Stepchenko A.A.¹, Mishchenko E.B.²

¹State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Kursk State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kursk, Russia; e-mail: dr.kalugin2010@yandex.ru

²Regional State Budgetary Healthcare Institution «Belgorod Regional Clinical Hospital n. a. Saint Ioasaf», Belgorod, Russia

The analysis was carried out concerning dependence of clinical efficiency of omeprazole in gastroesophageal reflux disease (GERD) from the phenotype of oxidative metabolism of the patient defined by a medication marker eufhylline. Slow phenotype of oxidation among patients with gastroesophageal reflux disease taking omeprazole allows to expect pronounced short term clinical effect. Detection of very slow phenotype of oxidation among patients suffering from GERD allows to assume fast appearing of side effects while administering average doses of the medication, for which reason the daily dose of omeprazole has to be reduced. At fast phenotype of oxidation average doses can not render necessary clinical effect therefore the daily dose of omeprazole at this category of patients must be increased in comparison with the average initial one. Determination of speed of oxidative metabolism of the medication in a liver allows to individualize pharmacotherapy with omeprazole at patients with a gastroesophageal reflux disease.

Keywords: phenotype of oxidative metabolism, gastroesophageal reflux disease, omeprazole.

В настоящее время гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся развитием воспалительных изменений слизистой оболочки (СО) дистального отдела пищевода и/или характерных клинических симптомов, ассоциированных с повторяющимся рефлюксом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [1, 2].

Пациенты, страдающие ГЭРБ, часто встречаются в практике как терапевта, так и гастроэнтеролога [3]. Вместе с этим, врачи различных специальностей (пульмонологи, отоларингологи, стоматологи и кардиологи) вводят в круг дифференциальной диагностики внепищеводные проявления ГЭРБ [3], в силу чего данное заболевание является мультидисциплинарной проблемой [3]. Кроме того, несмотря на многообразие антисекреторных препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний, проблема лечения ГЭРБ в настоящее время сохраняет свою актуальность [3]. С этой точки зрения значительный интерес представляет изучение влияния фенотипа окислительного метаболизма на клиническую эффективность ингибиторов протонной помпы, в частности омепразола у больных ГЭРБ.

Известно, что фармакологические исследования установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства [6, 7]. 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 недостаточным терапевтическим эффектам. Это обуславливает необходимость определения фармакометаболизирующей функции печени с целью подбора индивидуальной дозы и предупреждения возникновения побочных эффектов препаратов [4, 5].

Принимая во внимание, что процесс изучения фармакокинетики лекарственных средств становится проще при использовании препаратов-маркеров окислительного метаболизма [6], надо полагать, что наличие совпадения путей биотрансформации антисекреторных средств и препаратов-маркеров может стать основой оптимизации фармакотерапии кислотозависимых заболеваний [6]. Поэтому изучение эффективности фармакотерапии ГЭРБ в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма обследованных больных представляется весьма перспективным, поскольку позволит осуществить выбор наиболее эффективного режима дозирования базисной терапии, избежать дополнительной медикаментозной нагрузки на пациента, улучшить прогноз и качество жизни больных ГЭРБ.

Цель исследования

Провести сопоставление клинического эффекта омепразола с исходными показателями окисления препарата – маркера эуфиллина при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 60 пациентов с ГЭРБ (38 мужчин и 22 женщины, средний возраст $38 \pm 4,5$ лет). Критериями включения пациентов в исследование явились:

эрозивная и неэрозивная ГЭРБ, подтвержденная с помощью эзофагогастродуоденоскопии стандартизированного опросника GERD-Q и альгинатного теста, информированное согласие больных о включении в исследование. 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 приемом 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. Все пациенты получали монотерапию в виде ИПП – омепразола в дозе 20 мг/сут. В группе обследованных больных ГЭРБ было проведено исследование фенотипа окислительного метаболизма, определенного по скорости элиминации препарата-маркера эуфиллина [8]. Скорость окислительных процессов устанавливали путем определения у испытуемых в течение суток концентрации эуфиллина в слюне через 3, 5, 7, 10, 12, 24 часа после его перорального приема в дозе 2 мг/кг, с последующим расчетом параметров фармакокинетики препарата. Использовалась разработанная в фармакокинетической лаборатории Курского государственного университета методика определения эуфиллина в биожидкостях (слюна), с последующим количественным определением его содержания методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [8]. Фенотип окислительного метаболизма оценивали по периоду полуэлиминации эуфиллина ($T/4$), границы фенотипических групп колебались от $T/4 < 9$ часов до $T/4 > 15$ часов: $T/4 < 9$ часов – «быстрые», $T/4 = 9-15$ часов – «медленные», $T/4 > 15$ «очень медленные» окислители. Для оценки фармакокинетических параметров эуфиллин определялись: V – общий объем распределения и AUC – площадь под кривой концентрация время [9].

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

Результаты и их обсуждение

Исследования показали, что среди 60 человек, страдающих ГЭРБ, быстрый фенотип окисления определен у 19 больных (32 %), медленный фенотип окисления – у 32 пациентов (53 %), у 9 больных обнаружен очень медленный фенотип окисления (15 %) (рис.).

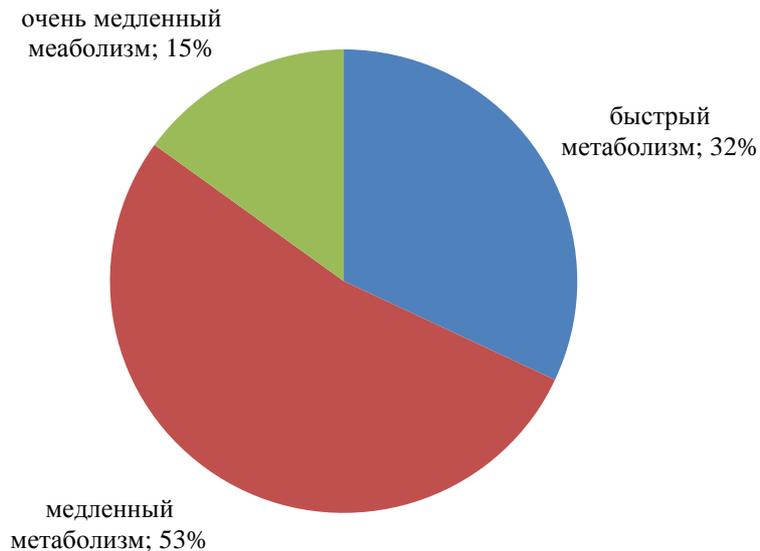


Рис. Распределение пациентов ГЭРБ по фенотипу окислительного метаболизма

У больных ГЭРБ установлено достоверное влияние фенотипа окислительного метаболизма, определенного по скорости элиминации препарата – маркера эуфиллина на выраженность клинического эффекта ингибитора протонной помпы.

Сопоставление сроков купирования основных клинических симптомов ГЭРБ с исходными показателями окислительного метаболизма в группе обследованных больных выявил следующие закономерности: у пациентов с быстрым фенотипом окислительного метаболизма прием омепразола в дозе 20 мг/сут приводил к значительно позднему развитию клинического эффекта по сравнению с группой медленного фенотипа окислительного метаболизма (табл.).

В группе больных с медленным фенотипом окисления фармакотерапия омепразолом в дозе 20 мг/сутки оказалась более эффективной, клинический эффект был достигнут ко 2–3 дню приема препарата, при отсутствии побочных эффектов. У пациентов с очень медленным фенотипом окисления купирование основных симптомов заболевания произошло в среднем значительно раньше, чем у больных с быстрым фенотипом окисления. При этом 5 (33,3 %) пациентов предъявляли жалобы на появившуюся головную боль или тяжесть после еды (табл.).

Распределение больных ГЭРБ по скорости окислительного метаболизма в зависимости от клинического эффекта омепразола

Симптомы заболевания	Фенотип окислительного метаболизма			Достоверность различий, р		
	«быстрый»	«медленный»	«очень медленный»	1-2	1-3	2-3
	1	2	3			
Изжога и	5,6±1,14	2,7±1,43	2,2±1,21	p<0,05	p<0,01	p<0,05

отрыжка, дни						
Боль, дни	4,6±1,23	2,4±1,03	1,7±1,12	p<0,05	p<0,01	p<0,05

Проведение корреляционного анализа показало наличие достоверной корреляционной связи между показателем регресса болевого синдрома и фармакокинетическими параметрами эуфиллина: V ($r=0,44$, $p<0,05$), AUC ($r=0,49$, $p<0,05$) у больных ГЭРБ.

Заключение

Наличие медленного фенотипа окисления у больных ГЭРБ, принимающих омепразол, позволяет ожидать выраженный клинический эффект в краткие сроки. Наличие очень медленного фенотипа окислительного метаболизма позволяет предполагать быстрое купирование симптомов одновременно с увеличением риска побочных эффектов при применении стандартных доз препарата. При быстром фенотипе окисления средние дозы могут не оказать необходимого клинического эффекта, поэтому суточную дозу омепразола у этой категории больных необходимо увеличивать по сравнению со стартовой. Определение скорости окислительного метаболизма препарата в печени позволит персонализировать фармакотерапию омепразолом у больных ГЭРБ.

Список литературы

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 404-411.
2. Качмарская, Л.М. Изучение индивидуальной variability биотрансформации теофиллина / Л.М. Качмарская // Актуальные вопросы экстренной специализированной медицинской помощи. – Орел, 1996. – С. 246-247.
3. Качмарская, Л.М. Определение теофиллина в слюне/ Л.М. Качмарская // Актуальные вопросы экстренной специализированной медицинской помощи. – Орел, 1996. – С. 51-53.
4. Клиническая фармакокинетика / под ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 432 с.
5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // Consiliummedicum. – 2013. – Т. 15, № 8. – С. 30-34.
6. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины : рук. для врачей / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.
7. Рапопорт С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. (Пособие для врачей). – М.: ИД "МЕДПРАКТИКА-М", 2009. –12 с.

8. Ушкалова, Е.А. Фармакогенетика ингибиторов протонной помпы / Е.А. Ушкалова, И.М. Шугурова // Фарматека. – 2003. – № 7. – С. 34-39.

9. Stereoselective metabolism by human liver CYP enzymes of a substituted benzimidazole / A. Abelo, T.B. Andersson, U. Bredberg et al. // Drug Metab Dispos. – 2000. – № 28, Issue 1. – P. 58-64.

Рецензенты:

Вишне夫斯基 В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Орловский государственный университет», г. Орел;

Сарсенбаева А., д.м.н., профессор, декан факультета дополнительного профессионального образования, профессор кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.