

*На правах рукописи*

**Степченко Александр Александрович**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ  
ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТИВНОЙ И БЕЗОПАСНОЙ  
ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И  
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ В УСЛОВИЯХ  
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СТАНДАРТОВ И ФОРМУЛЯРНОЙ  
СИСТЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Курск - 2010

Работа выполнена на базе Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор Филиппенко Николай Григорьевич  
доктор медицинских наук, профессор Прибылова Надежда Николаевна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, заслуженного деятеля науки РФ,  
профессор Резников Константин Михайлович  
доктор медицинских наук, профессор Сычев Дмитрий Алексеевич  
доктор медицинских наук, профессор Яворский Александр Николаевич

**Ведущее учреждение:**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.039.03 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 305041, г. Курск, ул.К.Маркса, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО КГМУ Росздрава.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, доцент

Е.Н.Пашин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Несмотря на совершенствование диагностических и лечебно-профилактических методов, среди болезней органов пищеварения язвенная болезнь продолжает оставаться одной из наиболее частых причин обращения больных за медицинской помощью, как в России, так и во всем мире (Ивашкин В.Т., 2008, Исламова Е.А., 2009, Лазебник Л.Б., 2004, Циммерман Я.С., 2009, Malfertheiner P., 2007). По данным мировой статистики, это заболевание встречается у 10-15% населения земного шара (Яицкий Н.А., 2002, McKeage K., 2008). Под диспансерным наблюдением находятся около 3 млн. человек, страдающих язвенной болезнью, каждый десятый из них подвергся оперативному лечению. По данным статических материалов Минздравсоцразвития России и Комитета здравоохранения Курской области, в 2006 г. заболеваемость язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в Российской Федерации составила 128,9 на 100 тыс. населения, в Курской области – 135,4 на 100 тыс. населения.

Необходимо признать, что чрезвычайно привлекательная идея этиологического лечения *Helicobacter pylori* – ассоциированных заболеваний, несмотря на почти 30-летнюю историю, не решена. Современные научно-обоснованные и стандартизированные схемы эрадикационной терапии, к сожалению, не приводят к полному уничтожению бактерий во всех случаях. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* варьирует в различных регионах мира от 30 до 90%. (Саблин О.А., 2009, Ford A.C., 2006, Nervi G., 2006). Отсутствие чётких критериев выбора рациональной фармакотерапии, позволяющих обеспечить в достаточной мере индивидуальный подход к лечению, обуславливает актуальность и необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

При выборе оптимальных лекарственных средств для лечения язвенной болезни существуют определенные трудности. В их основе лежит большое представительство лекарственных форм и отдельных препаратов, предлагаемых для лечения язвенной болезни на рынке лекарственных средств. При этом дискутабельными продолжают оставаться вопросы, связанные с использованием конкретных фармакотерапевтических режимов (Минушкин О.Н., 2007, Григорьев П.Я., 2005, Ивашкин В.Т., 2007, Исаков В.А., 2006, Malfertheiner P., 2007, Gisbert J.P., 2005). Следует отметить, что в настоящее время активно об-

суждается необходимость оптимизации использования лекарственных средств в области здравоохранения и строгой индивидуализации лечения заболевания у каждого конкретного больного (Ивашкин В.Г., 2007, Исаков В.А., 2008, Кукес В.Г., 2009, Маев И.В., 2006, Филиппенко Н.Г., 2005, Aspinal M.C., 2007, Ford A.C., 2006, Gisbert J.P., 2005).

Кроме того, фармакологические исследования установили неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарственные средства (Исаков В.А., 2003, Кукес В.Г., 2008, Симон В.А., 2002, Abelo A., 2000). 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. Для подбора индивидуальной дозы и предупреждения возникновения побочных эффектов необходимо определение фармакометаболизирующей функции печени (Каркищенко Н.Н., 2003, Кукес В.Г., 2009, Сычев Д.А., 2007, Качмарская Л.М., Филиппенко Н.Г., 1996).

Следует отметить, что этот процесс становится проще при использовании препаратов-маркеров окислительного метаболизма (Кукес В.Г., 2008, Сычев Д.А., 2008, Петров В.И., 2008). Наличие совпадения путей биотрансформации антисекреторных средств и препаратов-маркеров может стать основой оптимизации фармакотерапии язвенной болезни (Симон В.А., 2002, Кукес В.Г., 2008, Сычев Д.А., 2008). Поэтому изучение фармакологических принципов индивидуализации эффективной и безопасной фармакотерапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях функционирования стандартов и формулярной системы лечения заболеваний представляется весьма перспективным, поскольку позволяет осуществить выбор наиболее эффективных лекарственных средств, избежать дополнительной медикаментозной нагрузки на пациента и улучшить прогноз и качество жизни больных язвенной болезнью.

Следует признать, что, наряду с клиническими и социальными факторами, одной из наиболее важных современных тенденций является обоснование экономических аспектов стратегии и тактики лечения, в том числе, и у больных язвенной болезнью (Калашников В.Ю., 2004, Васькова Л.Б., 2007, Badger K., 1997, Jarosz M., 2009). С этих позиций требует своего решения задача комплексной интегральной оценки оптимального соотношения цены лекар-

ственных препаратов и их эффективности (Мищенко Е.В., 2006, Маев И.В., 2006, Олещенкова Е.Г., 2001, Ткачев А.В., 2004, Филиппенко Н.Г., 2005, Aspinal M.C., 2007), что будет способствовать оптимизации лечения больных язвенной болезнью, позволит решить проблемы персонализации противоязвенной терапии. Все вышесказанное определило цели и задачи исследования.

### **Цель исследования.**

Научное обоснование фармакологических принципов персонализированного лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в условиях функционирования стандартов и формулярной системы лечения заболеваний.

### **Задачи исследования.**

1. Выполнить фармакоэпидемиологический анализ лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в лечебно-профилактических учреждениях г. Курска и Курской области.

2. Провести сравнительную оценку эффективности часто используемых в Курской области генериков омепразола в лечении язвенной болезни.

3. Исследовать роль паратипических факторов в возникновении язвенной болезни и оценить их влияние на характер и тяжесть течения заболевания.

4. Оценить психофизиологические особенности (акцентуации свойств темперамента, показателей качества жизни) у больных язвенной болезнью различной степени тяжести.

5. Определить содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных язвенной болезнью в зависимости от тяжести и длительности заболевания, фенотипа окислительного метаболизма.

6. Выявить возможность распределения больных язвенной болезнью по скорости окислительного метаболизма и определить соотношение быстрых, медленных и очень медленных «метаболизаторов» на основании динамики концентрации в слюне тест-препарата эуфиллина.

7. Выявить взаимосвязь фенотипа окислительного метаболизма с наличием *Helicobacter pylori* и нарушениями иммунного статуса у больных язвенной болезнью.

8. Провести оценку безопасности, клинической, эрадикационной, фармакоэкономической эффективности персонализированной дозозависимой

терапии в сравнении со стандартными схемами лечения с использованием омепразола и эзомепразола.

9. Разработать алгоритм ведения пациентов с язвенной болезнью с учетом персонализации эрадикационных схем для снижения частоты рецидивов, осложнений и расходов на лечение данной категории больных.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Распространенность и заболеваемость язвенной болезнью в Курской области за последние годы снижается с сохранением частоты летальности от осложнений язвенной болезни. В повседневной амбулаторной практике в Курской области остается значительное число больных язвенной болезнью, в лечении которых используются препараты, не содержащиеся в Национальном руководстве по гастроэнтерологии и Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств.

2. Включение в базисную терапию наиболее часто используемых в Курской области генериков омепразола, показало, что омез и омепразол-Промед являлись наиболее эффективными и экономически выгодными для заживления язвенного дефекта, а ультоп - самым эффективным и экономически оправданным препаратом в проведении эрадикационной терапии.

3. Инфицирование *Helicobacter pylori*, нервное перенапряжение на работе, несоблюдение режима питания являются наиболее значимыми факторами риска развития язвенной болезни в Курске и Курской области. Наследственность по язвенной болезни, курение, употребление алкоголя, несоблюдение рационального режима питания, наличие *Helicobacter pylori*, особенно CagA штамма, напрямую связаны с тяжестью течения язвенной болезни.

4. При проведении психологического исследования с помощью теста акцентуации свойств темперамента, у больных язвенной болезнью выявлена гетерогенность типов личности: выявлены как чистые типы акцентуации (гипертимный, эмоционально-нестабильный тип), так и смешанные типы (гипертимно-нестабильный, дистимно-нестабильный, инертный смешанный). У больных с эмоционально-нестабильным типом акцентуации свойств темперамента обнаружена низкая приверженность (комплаенс) пациентов к терапии.

5. Фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, определенный неинвазивным методом по показателям фармакокинетики препарата-маркера эуфиллина, является важ-

ным фактором, определяющим эффект фармакологического лечения и выбор стартовых индивидуальных доз ингибиторов протонного помпы.

6. У больных язвенной болезнью наличие CagA штамма *Helicobacter pylori*, степень обсемененности слизистой оболочки, высокое содержание в сыворотке крови ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-4 сочетается с часто рецидивирующим течением и выраженной деформацией пилородуоденальной зоны. Наибольший уровень ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4 имеет место у больных язвенной болезнью, ассоциированной с CagA штаммом *Helicobacter pylori*, с медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма.

7. Использование индивидуализированной в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма противоязвенной терапии характеризуется достаточной безопасностью, экономической выгодой и результативностью корригирующего влияния на клинические показатели, эрадикацию *Helicobacter pylori*, цитокиновый статус, показатели качества жизни по сравнению со стандартной схемой терапии и схемой, включающей эзомепразол.

### **Научная новизна исследования.**

В работе впервые проведен фармакоэпидемиологический анализ амбулаторных карт и историй болезни лиц, страдающих язвенной болезнью и проживающих в г. Курске и Курской области. Выявлено, что в Курской области остается значительное число больных, в лечении которых используются препараты, не содержащиеся в Национальном руководстве по гастроэнтерологии и Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств.

У больных язвенной болезнью при определении особенностей психологического статуса впервые применен тест акцентуации свойств темперамента. Установлено, что среди больных язвенной болезнью преобладают следующие типы личности: гипертимный, эмоционально-нестабильный и смешанные типы – гипертимно-нестабильный, дистимно-нестабильный и инертный смешанный.

Впервые выявлено, что у больных язвенной болезнью имеет место взаимосвязь между типом акцентуации свойств темперамента и тяжестью течения язвенной болезни: среди пациентов с гипертимным или смешанными типами темперамента преобладают пациенты с легкой и средней степенью тяжести течения заболевания, для больных с эмоционально-нестабильным типом характерно тяжелое течение язвенной болезни. Неблагоприятное течение язвенной

болезни и низкие показатели качества жизни у лиц с эмоционально-нестабильным типом акцентуации свойств темперамента связаны с низкой приверженностью к терапии.

В проведенном исследовании впервые изучено влияние фенотипа окислительного метаболизма, определенного по показателям фармакокинетики тест-препарата эуфиллина, на эффект фармакологического лечения и взаимосвязь его с другими факторами гомеостаза организма.

Впервые представлена характеристика клинической картины, типов акцентуации свойств темперамента, показателей иммунного статуса, качества жизни больных язвенной болезнью в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма. Показано, что наличие очень медленного фенотипа у больных язвенной болезнью сопряжено с более тяжелым течением язвенной болезни, наиболее выраженными изменениями иммунного статуса и снижением показателей качества жизни. У больных язвенной болезнью обнаружена причинно-следственная связь между инфицированностью *Helicobacter pylori* (особенно CagA штаммом), повышением сывороточной концентрации про- и противовоспалительных цитокинов и фенотипом окислительного метаболизма.

На основе проведения сравнительной оценки клинической и экономической эффективности в работе впервые изучена персонализированная дозозависимая от фенотипа окислительного метаболизма, определенного по скорости элиминации тест-препарата эуфиллина, фармакотерапия больных язвенной болезнью. Разработан алгоритм использования различных схем дозированной индивидуализированной терапии больных язвенной болезнью.

### **Практическая значимость.**

Проведенные исследования установили наличие причинно-следственной связи между инфицированием *Helicobacter pylori* (особенно CagA штаммом), повышением сывороточной концентрации цитокинов про- и противовоспалительного действия, показателей качества жизни, типом акцентуации свойств темперамента и фенотипом окислительного метаболизма.

На основании полученных данных обоснована методология персонализированного подхода к лечению язвенной болезни. Показано, что использование противоязвенной терапии, дозозависимой от фенотипа окислительного метаболизма, сопровождается большей результативностью корректирующего влияния



на клинические показатели, эрадикацию *Helicobacter pylori*, цитокиновый статус, показатели качества жизни и критерий «затраты-эффективность» по сравнению со стандартной терапией.

На основании полученных данных предложены дифференцированные подходы к выбору стартовых комплексов препаратов антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью, что позволит оптимизировать диагностику и лечение пациентов с язвенной болезнью в амбулаторных и стационарных условиях.

### **Апробация работы.**

Основные положения диссертации обсуждены на 70, 72, 75 итоговых научных сессиях КГМУ (Курск, 2005, 2007, 2010), VIII Конгрессе РААКИ «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Москва, 2007), XIV, XVI и XVII Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 2007, 2009, 2010), I международной дистанционной научной конференции «Инновации в медицине» (Курск, 2008), I съезде кардиологов и терапевтов центра России (Москва-Рязань, 2008), XIV Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2008), Всероссийском научно-образовательном форуме «Кардиология-2008» (Москва, 2008), III и IV Научных конгрессах терапевтов (Москва, 2008, 2009), X Международном Конгрессе «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии» (Казань, 2009), XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2009), IV Конференции «Проблемы международной интеграции национальных образовательных стандартов» (Париж-Лондон, 2009), Межвузовской научной конференции, посвященной памяти профессора В.В.Пичугина и 75-летию КГМУ (Курск, 2009), I и II Конгрессе Международного общества клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ (Москва, 2009, 2010), межкафедральной научно-практической конференции кафедр клинической фармакологии, фармакологии, внутренних болезней №1, внутренних болезней №2, фармации факультета последипломного образования, внутренних болезней факультета последипломного образования, анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии факультета последипломного образования, пропедевтики внутренних болезней, поликлинической терапии с курсом профпатологии и военно-полевой терапии, иммунологии и аллергологии, биологии, медицинской генетики и экологии, биологиче-

ской химии, патологической физиологии, нервных болезней, эндокринологии и диабетологии, дерматовенерологии, психиатрии ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

### **Внедрение полученных результатов.**

Полученные результаты используются в лечебно-диагностическом процессе гастроэнтерологического отделения Курской областной клинической больницы, Муниципального учреждения здравоохранения «Городская Клиническая больница скорой медицинской помощи», Муниципального учреждения здравоохранения «Городской клинической больницы им. Николая Сергеевича Короткова», Муниципального учреждения здравоохранения «Ливенской центральной районной больницы» Орловской области, лечебно-профилактических учреждениях Брянской и Орловской областей. Материалы диссертации вошли в учебные программы и используются в лекционных курсах и на практических занятиях по внутренним болезням на кафедрах клинической фармакологии, внутренних болезней факультета последипломного образования, внутренних болезней №1, №2, поликлинической терапии, профессиональных болезней и военно-полевой терапии, фармакологии Курского государственного медицинского университета.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 276 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 10 глав собственного исследования, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 336 литературных источников, в том числе 269 отечественных и 67 зарубежных. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 18 рисунками.

**Публикации.** Основное содержание работы изложено в 51 печатных работах в центральной и региональной печати, из них 11 научных статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.**

### **Материалы и методы исследования**

**Общая характеристика больных.** Работа проводилась в амбулаторных условиях, на базе гастроэнтерологического отделения областной клинической больницы г. Курска, на кафедрах клинической фармакологии и внутренних бо-



2007 гг. по поводу обострения язвенной болезни, ассоциированной с НР. Полностью выполнили протокол исследования 120 больных ЯБ, ассоциированной с НР, в возрасте от 21 до 45 лет (средний возраст  $33 \pm 12$  лет), из них – 78 мужчин и 42 женщины. 120 больных ЯБ подразделялись на больных с локализацией язвенного дефекта в ДПК - 94 человека (78,3%), и 26 пациентов (21,7%) – в желудке. Больные ЯБ были стратифицированы по основным клиничко-функциональным и социально-демографическим показателям: полу, возрасту, длительности заболевания, числу обострений в год, размерам язвенного дефекта.

Пациенты получали 7-дневную схему противоязвенной терапии, включавшую: омепразол, 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин (фромилид, «KRKA» Словения) 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин (флемоксин, "Yamanouchi", Нидерланды) 1000 мг 2 раза в сутки. В I группе (n=34) применяли омепразол фирмы «KRKA» (Словения) – ультоп, во II группе (n=59) - оmez («Dr.Reddy's Laboratories Ltd.», Индия), в III группе (n=27) - омепразол («Промед», Россия).

Следующий этап работы по оценке факторов риска, приводящих к возникновению и развитию язвенной болезни, изучению схем индивидуализированной терапии ЯБ осуществлялся в соответствии с Хельсинской Декларацией и рекомендациями по клиническим исследованиям с инфекцией НР (Working, 1997), и соответствующими требованиями Международной конференции по гармонизации (Надлежащей клинической практики) и применимым законодательным требованиями. Окончательный протокол исследования был одобрен региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете. Пациентов обеспечивали полной информацией об исследовании в устной и письменной форме, и они подписывали форму информированного согласия перед включением в исследование.

В обследование были включены пациенты европеоидной расы обоего пола в возрасте от 18 до 50 лет, которые удовлетворяли следующим критериям: имели ЯБЖ или ЯБДПК (не более двух эндоскопически подтвержденных язв не более 2 см в диаметре, с одной язвой не более 5 см в диаметре, в том числе, с осложненным течением (рубцовая деформация, пенетрация, перфорация, кровотечения в анамнезе).

Критериями исключения пациентов из исследования являлись: низкий комплайенс 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, язвенный процесс в желудке и двенадцатиперстной кишке, связанные с приемом НПВП и гастринотомией; наличие сосудистого генеза язвообразования (атеросклероз, узелковый периартериит), проведенные хирургические операции на ЖКТ, поджелудочной железе, печени и ее воротах, которые могут влиять на секреторную и моторную функцию желудка (хирургическое лечение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, ваготомии, экономные резекции, холецистэктомии и т.д.).

Всего для получения результатов были рандомизированы 285 пациентов, из которых 267 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки были включены в популяцию лиц, соответствующих критериям включения и исключения и полностью прошедших протокол обследования, в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст  $33 \pm 15$  лет), из них - 191 мужчин и 76 женщины. Соотношение женщин и мужчин 1:2,5 (мужчин – 71,5%).

Наблюдаемый контингент подразделяли на больных с локализацией язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке - 213 человек (79,8%) и в желудке – 54 больных (20,2%). Больные от 31 до 40 лет составили 46,4% случаев ЯБ, от 21 до 30 лет - 74 больных (27,7%), от 41 до 50 лет - 69 человек (25,8%). Длительность язвенного анамнеза у обследуемого контингента больных колебалась от 1 года до 29 лет.

Среди наблюдаемого контингента большинство составили больные с длительностью язвенного анамнеза от 1 до 5 лет - 92 человек (34,5%). Пациентов, страдающих ЯБ до 1 года, было 36 человек (13,5%), от 5 до 10 лет - 66 (24,7%), более 10 лет - 54 (20,2%). У 19 больных (7,1%) язвенный анамнез отсутствовал.

По степени тяжести течения язвенной болезни согласно классификации пептической язвенной болезни И.И.Дегтяревой (1999) 267 обследованных больных ЯБ были разделены на три подгруппы [Дегтярева И.И., 1999]: 1 подгруппа - 93 больных язвенной болезнью легкой степени тяжести (редко рецидивирующее, реже 1 раза в год или впервые выявленная язва); 2 подгруппа - 108 пациентов язвенной болезнью средней тяжести (рецидивирующее, с ежегодными обострениями 1-2 раза в год); 3 подгруппа - 66 больных с язвенной болезнью тяжелого течения (часто и непрерывно рецидивирующее, обострения чаще 3-х раз в год).

Дополнительно для исследования факторов риска развития язвенной болезнью были обследованы 120 практически здоровых лиц, из которых в контрольную группу включены 110 человек в возрасте от 20 до 44 лет (средний

возраст  $32 \pm 12$  лет), полностью прошедших протокол обследования и исключением лиц с выявленными патологическими изменениями в желудке и двенадцатиперстной кишке.

У 110 здоровых лиц были проведено изучение социально биологических характеристик и исследование инфицированности *Helicobacter pylori* с помощью дыхательного уреазного теста. Среди 110 здоровых лиц *Helicobacter pylori* выявлена у 82 (74,5%) человек, у 28 – хеликобактерная инфекция не обнаружена.

В дальнейшем для исследования содержания про- и противовоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-4) наблюдаемые пациенты и здоровые люди были разделены на четыре группы: 1 группа - контрольная - составила 28 условно здоровых лиц без жалоб со стороны ЖКТ, без диспепсических явлений, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой больных и отсутствием НР по данным дыхательного уреазного теста, 2 группа – 16 пациентов ЯБ, у которых НР не обнаружена с помощью дыхательного уреазного теста, 3 группа – 114 больных ЯБ, у которых выявлен НР с помощью дыхательного уреазного теста и не обладающих *CagA* генотипом, 4 группа – 137 человек, страдающих ЯБ, ассоциированной с *CagA* штаммом НР.

Для изучения эффективной и безопасной индивидуализированной фармакотерапии больных язвенной болезнью проведено рандомизированное проспективное сравнительное одинарное слепое исследование результатов лечения 202 пациентов ЯБДПК, ассоциированной с НР, полностью выполнивших протокол исследования (рис. 2), из них 156 мужчин и 46 женщин в возрасте от 18 до 48 лет (средний возраст обследованных пациентов составил  $31 \pm 13$  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. Суточная дозировка препаратов подбиралась индивидуально в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма, в связи с чем, при очень медленном фенотипе окислительного метаболизма назначалась противоязвенная 7-ми 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 в 2 приема, 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, кларитромицин 500 мг 2 р/сутки, амоксициллин 1 г 2 р/сутки. Группу сравнения (n=85) составили 13 (15,3%) больных ЯБДПК с очень медленным фенотипом метаболизма, 38 пациентов (44,7%) – с медленным фенотипом и 34 человека (40%) с быстрым фенотипом окислительного метаболизма, получавшие стандартную схему терапии: омепразол 20 мг 2 раза в сутки, амоксициллин 2г в сутки, кларитромицин 1 г в сутки в течение 7 дней.

В группу эзомепразола был включен 31 больной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с НР, 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 течении 7 дней. В течение месяца до исследования больные не принимали препараты, к которым чувствительна НР. У всех больных в анамнезе не были отмечены аллергические реакции на прием лекарственных препаратов.

Клиническая эффективность индивидуальных схем терапии оценивалась с применением 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (Huskisson, E.C., 1974). Контрольное ФГДС-исследование выполнялось обычно через 4 недели после начала лечения. Контроль эрадикации НР осуществлялся через 4 недели после окончания лечения с помощью с помощью дыхательного уреазного и быстрого уреазного тестов.

Данный этап работы выполнен в дизайне простого рандомизированного исследования в параллельных группах больных. Пациенты были стратифицированы по основным клинико-функциональным и социально-демографическим показателям: полу, возрасту, длительности заболевания, числу обострений в год, размерам язвенного дефекта, фенотипу окислительного метаболизма, наличия НР. Пациенты были полностью информированы о целях, задачах и содержании исследования.

## **Методы лабораторных и инструментальных исследований.**

Все больные прошли комплексное обследование, включавшее изучение анамнеза, особенностей клинических проявлений ЯБ, биохимического исследования крови и инструментальных методов в соответствии с методическими рекомендациями по диагностике и лечению язвенной болезни. Диагноз язвенной болезни устанавливали согласно классификации ВОЗ и методических рекомендаций (Ивашкин В.Т., 2005, 2008). Биохимические и функциональные методы исследования проводились по стандартным методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить осложнения и сопутствующие заболевания.

Клиническая эффективность индивидуальных схем терапии оценивалась по динамике купирования болевого, диспепсического синдрома и симптома Менделя (симптома перигастрита) с применением 10 - балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (Huskisson, E.C., 1974). Для оценки внутрижелудочной кислотности использовалась топографическая экспресс рН-метрия с помощью ацидогастрометра «Гастроскан-5М» (Комаров Ф.И., 2005).

**Определение фенотипа окислительного метаболизма.** Скорость окислительных процессов устанавливали путем определения в течение суток концентрации эуфиллина в слюне через 3, 5, 7, 10, 12, 24 часа после его перорального приема в дозе 0,15 г при массе тела больного 45-60 кг, 0,3 г – при массе пациента у испытуемых 60-75 кг и 0,45 г – при массе 75-90 кг методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, с последующим расчетом параметров фармакокинетики препарата. Использовалась разработанная в фармакокинетической лаборатории Курского государственного университета методика определения препарат-маркера в биожидкостях (слюна), с последующим количественным определением его содержания методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Качмарская Л.М., Филиппенко Н.Г., 1996).

Фенотип окислительного метаболизма оценивали по периоду полуэлиминации эуфиллина ( $T_{1/2}$ ). Границы фенотипических групп:  $T_{1/2} < 9$  час – быстрые,  $T_{1/2} = 9-15$  час – медленные и  $T_{1/2} > 15$  час – очень медленные «метаболизаторы».

**Методы определения *Helicobacter pylori*.** Для диагностики и сравнительной оценки различных методов выявления НР у больных язвенной болезнью проводили детекцию хеликобактерной инфекции с использованием неинвазивных методов: дыхательного уреазного теста, а также инвазивных методик:



с отбором 4 биоптатов из тела и антрального отдела желудка и последующей бактериоскопией их мазков, ПЦР-детекции *H. pylori* по фрагментам *ureC*-генов и *cagA*-генов, а также быстрый уреазный тест. Диагностика НР у здоровых лиц проводилась с помощью дыхательного уреазного теста.

Дыхательный уреазный тест проводился с помощью устройства для экспресс-диагностики хеликобактериоза дыхательным методом (*in vivo*) ХЕЛИК®-тест-«АМА» производства фирмы ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики» (г. Санкт-Петербург). Быстрый уреазный тест осуществлялся с помощью тест-системы ХЕЛПИЛ ® (ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики», г. Санкт-Петербург).

Для выявления НР методом ПЦР применялись тест-наборы «Хеликобактер ампли-тест» на фрагмент гена *rRNA 16S*, специфичного для рода *Helicobacter* и Хеликобактер-токс-ампли-тест на фрагмент гена *cagA*, кодирующий цитотоксин *Helicobacter pylori* («токсигенный» вид НР), фирмы ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС» (г. Москва).

**Методы исследования иммунологических показателей.** Кровь из локтевой вены брали утром, натощак, в первые сутки поступления в стационар в объеме 10 мл. в две пробирки, одна из которых была предварительно смочена гепарином (200 ед/мл) и высушена в термостате при 37°C.

Содержание в сыворотке крови ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ИФН- $\gamma$  определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Россия) согласно инструкциям к тест-системам.

**Исследование индивидуальных личностных особенностей.** Психологические характеристики исследовали у 267 больных ЯБ с помощью методики ТАСТ (тест акцентуаций свойств темперамента), разработанной в психосоматической лаборатории Центрально-Черноземного НЦ РАМН Д.В.Плотниковым и соавт. (2001). В настоящем исследовании тип акцентуации свойств темперамента устанавливался на основе предшествующего факторного анализа шкал ТАСТ следующим образом. В начале на индивидуальном профиле каждого испытуемого выявлялись акцентуированные шкалы ТАСТ. Повышение шкалы до 8 стэнов расценивалась как умеренная акцентуация свойства, а три стэна – как умеренный дефицит измеряемого свойства. Оценки 9 и 2 стэна свидетельствовали о выраженной акцентуации или дефиците измеряемого свойства. Максимальная акцентуация или дефицит свойства получали оценки 10 и 1 стэн. Затем выяснялось, в какой из обобщенных факторов темперамента входят акцен-

туированные шкалы. В соответствии с этим квалифицировался тип акцентуации: гипертимный, дистимный, тип эмоциональной нестабильности, инертный, гипертимно-нестабильный, дистимно-нестабильный, инертный смешанный.

**Методика исследования комплайенса.** Для определения приверженности пациентов к ранее назначавшемуся лечению и рекомендациям врачей использован опросник, состоящий из 5 вопросов: лекарства, назначаемые врачом (1 балл – не принимал, 2 балла – некоторые принимал, 3 балла – все назначения выполнял); удовлетворенность лечением (1 балл – удовлетворен, 2 балла – частично удовлетворен, 3 балла – полностью удовлетворяет); диета (1 балл – не соблюдал, 2 балла – частично соблюдал, 3 балла – полностью соблюдал); курение (1 балл – курил, 2 балла – бросал курить, 3 балла – не курил); самолечение (1 балл – занимался самолечением, использовал другие лекарства или народные методы), 2 балла – иногда использовал другие лекарства или народные методы, 3 балла – не занимался самолечением; сумма по всем вопросам. Показатели шкал колеблются от 1 до 3, сумма опросника от 5 до 15 и более высокие значения соответствуют более высокому комплайенсу.

**Методика оценки качества жизни.** Исследование качества жизни у больных ЯБ проводилось до и после лечения с помощью рекомендованной МЦИКЖ русскоязычной версией специального гастроэнтерологического опросника - оценки тяжести гастроэнтерологических симптомов GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) (автор Wiklund I., 1998) (Новик А.А., 2007, Кудряшова И.В., 2003).

**Фармакоэкономический анализ.** При проведении фармакоэкономической оценки использовали метод «затраты-эффективность». Рассчитывали прямые затраты амбулаторного лечения в исследуемых группах больных (Васькова Л.Б., 2007, Филиппенко Н.Г., 2005). При анализе затрат использовалась средняя стоимость лекарственных препаратов в аптеках г. Курска.

**Методы статистического анализа.** Основные методы статистического анализа фактических данных выбирали согласно задачам исследования. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали меньшим 0,05. Статистическую обработку всех полученных результатов проводили с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Количественные показатели представлены в виде  $M \pm SD$ , порядковые –  $Me$  (max – min), качественные показатели в виде абсолютных цифр и процентов от общего числа.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.  
ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ И ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ  
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ЯЗВЕННОЙ  
БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ  
В КУРСКОЙ ОБЛАСТИ.**

**Распространенность и заболеваемость язвенной болезнью в Курской области.** При изучении распространенности ЯБ среди взрослого населения в Курской области установлена тенденция к ее снижению и стабилизации. При сравнении исследуемого показателя среди городского и сельского населения обнаружено, что распространенность ЯБ среди жителей районов области до 2005 года превышала распространенность ЯБ среди городского населения. С 2005 года следует отметить более высокую распространенность ЯБ в г. Курске, чем в районах области.

Анализ заболеваемости ЯБ показал следующие результаты. До 2005 года отмечался рост первичной заболеваемости ЯБ в районах области на 20% и снижение первичной заболеваемости ЯБ в г. Курске в 2 раза. После 2005 года ситуация изменилась – отмечается небольшое повышение первичной заболеваемости ЯБ в г. Курске при снижении данного показателя в районах области. При анализе первичной заболеваемости в Курской области за период с 1998 по 2008 гг. отмечено ее снижение на 30%.

Выявленная тенденция к снижению распространенности ЯБ (с 19,5 в 1998 до 15,5 в 2008 на 100 тыс. населения) и достоверное снижение заболеваемости ЯБ сочетается со стабильными показателями общей летальности в результате развития осложнений ЯБ (в 1998 г. – 10,6, в 2008 г. – 10,3 на 100 тыс. населения). Так как ЯБ впервые может проявиться желудочно-кишечным кровотечением или перфорацией язвы [Григорьев П.Я., 2005, Ивашкин В.Т., 2008], то снижение заболеваемости, по всей видимости, может носить ложный характер.

**Фармакоэпидемиологическое исследование тактики лечения больных язвенной болезнью в лечебно-профилактических учреждениях г. Курска и Курской области.** Нами проведен анализ отобранных случайным образом 1295 амбулаторных карт больных ЯБ, находящихся на диспансерном наблюдении в ЛПУ г. Курска и Курской области с 2004 по 2008 гг. в возрасте от 16 до 64 лет (средний возраст  $39,2 \pm 15,4$  лет). Из них ЯБЖ страдали 272 (21%)

человек, ЯБДПК – 1023 пациента (79%), Соотношение мужчин и женщин составило 4:1 (мужчин – 1008, женщин – 287).

Установлено, что диагностика НР до назначения эрадикационной терапии у больных ЯБ была проведена лишь у 21,4% (n=277) пациентов. При этом наиболее часто использовались инвазивные методы обнаружения бактерий: гистологическое исследование препаратов слизистой оболочки желудка в 50,8% (n=141), цитологическое исследование в 28,7% (n=79) и биопсийный уреазный тест в 14,4% (n=40) случаев. Неинвазивный метод первичной диагностики НР - дыхательный уреазный тест - был проведен только у 8 пациентов (2,9%), обнаружение антигена НР в кале не использовалось ни у одного из включенных в ретроспективный анализ больных ЯБ. Альтернативный серологический метод неинвазивной диагностики НР зарегистрирован лишь в 3,2% случаев.

Контроль эрадикации НР был проведен лишь в 31,8% случаев (n=88), что составило 6,8% от общего числа больных. При этом применялись, в основном, инвазивные методы диагностики *H. pylori*.

Было установлено, что крайне редко в составе эрадикационной терапии использовался ранитидин-висмут цитрат, который входил в рекомендации второго Маастрихтского консенсуса и исключен из рекомендаций III Маастрихтским соглашением (Лапина Т.Л., 2002, Маев И.В., 2006). Следует отметить, что у 78,3% (n= 1014) пациентов терапия ЯБ не соответствовала стандартам доказательной медицины, а в 1,3% (n=17) случаев лечение не назначалось.

Следует подчеркнуть, что при лечении ЯБ среди назначенных антисекреторных средств (n=1246) препаратами выбора в 72,6% (n=905) случаев явились ингибиторы протонной помпы, в 26,2% (n=326) случаев назначались H<sub>2</sub>-блокаторы, в 1,2% (n=15) - М-холиноблокаторы. Среди ИПП наиболее часто (в 84,6% случаев) применялся омепразол. Эзомепразол, рабепразол и лансопразол назначались в 8,9% (n=85), 4,3% (n=41) и 2,2% (n=21) случаев соответственно. Среди генериков наиболее часто назначаемого ИПП – омепразола (n=807), в 54,8% (n=442) использовался омез («Dr.Reddy's Laboratories Ltd.», Индия), в 23,3% (n=188) - ультоп («KRKA», Словения), в 14,9% (n=120) - омепразол («Промед», Россия), в 5,2% (n=42) - омитокс («Shreya Life Sciences Pvt.Ltd», Индия), в 1,7% (n=17) - гастрозол (ООО Фармстандарт-Лексредства, Россия).

В соответствии с рекомендациями Маастрихтских консенсусов, адекватное назначение antimicrobных препаратов в составе эрадикационной терапии отмечено у 31,1% (n=291) больных, получавших антибиотик (n=935). Отмечено,

что чаще всего использовался амоксициллин - в 28,7% (n=268), кларитромицин - лишь в 21,0% (n=196) случаев, метронидазол или тинидазол - в 16,4% (n=153), фуразолидон - в 8,0% (n=75), тетрациклин - в 2,4% (n=22), ампициллин и оксациллин - в 0,5% (n=5).

Противоязвенная терапия, при которой был правильно выбран препарат, но не соблюдался режим дозирования, была отмечена у 7,2% (n=67) больных, получавших антимикробные препараты (n=935). Это не только не приводит к необходимому уровню эрадикации НР, но и повышает риск развития его антибиотикорезистентности.

Анализ тактики ведения больных с ЯБ показал, что терапия, при которой были неправильно выбраны антихеликобактерные препараты, отмечалась у 71,3% (n=667) пациентов из 935, получавших антимикробные препараты. Обнаружено, что в 69,6% (464 из 667) случаев, назначались комбинации антимикробных препаратов, применение которых не приводит к уровню эрадикации НР >80%. При этом наиболее частыми были комбинации амоксициллина и метронидазола - у 25,6% (n=171) человек, висмута субцитрата и амоксициллина - у 15,6% (n=104) больных, висмута субцитрата и кларитромицина - у 5,7% (n=38) пациентов, висмута субцитрата и метронидазола - у 6,3% (n=42); амоксициллина, висмута субцитрата и метронидазола - в 11,4% (n=76) случаев; висмута субцитрата, амоксициллина и кларитромицина - у 4,9% (n=33) больных ЯБ. У 30,4% (n=203) пациентов использовалась монотерапия антихеликобактерными препаратами. Так, в 48,3% (98 из 203) случаев это была монотерапия висмутом субцитратом, в 28,1% (n=57) - метронидазолом, в 13,3% (n=27) - амоксициллином, в 6,4% (n=13) - кларитромицином, в 3,9% (n=8) - тетрациклином и другими антимикробными препаратами, что не соответствовало требованиям доказательной медицины.

При анализе назначения антисекреторного препарата в сочетании с адекватным выбором антибиотиков выявлено, что у 79% пациентов терапия не соответствовала Национальным рекомендациям, лишь 20,4% (n=264) пациентов получали адекватную эрадикационную терапию.

При оценке назначения антацидов было выявлено, что данные лекарственные препараты назначались у 46,7% (n=605) больных, причем в 72,0% случаев использовались алюминийсодержащие антациды.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что у 6,4% (n=17) больных ЯБ, при назначении терапии, согласно рекомендациям Россий-

ской гастроэнтерологической ассоциации, II и III Маастрихтских консенсусов (n=264), дополнительно назначались H2-блокаторы.

Несмотря на внедрение в практику современных эффективных лекарственных препаратов, в лечении 212 больного (16,4%) использовались препараты с недоказанной клинической эффективностью (ферментные препараты при отсутствии данных за хронический панкреатит; прокинетики, фитотерапия, спазмолитики, витамины, биогенные стимуляторы, рибоксин).

Таким образом, фармакоэпидемиологический анализ фармакотерапии язвенной болезни в г. Курске и Курской области, показал, что в качестве антихеликобактерной терапии используются ИПП и антимикробные препараты. Вместе с тем, имеет место несоответствующий национальным рекомендациям подход к назначению эрадикационной терапии, что приводит к увеличению сроков рубцевания язвенного дефекта, рецидивам заболевания и повышает экономическую стоимость лечения.

При сравнительной оценке клинической и экономической эффективности противоязвенной терапии с использованием генериков омепразола – омеза, ультопа и омепразола-Промед, выявлены достоверные отличия ( $\chi^2=7,1$ ,  $p=0,03$ ) в частоте эрадикации НР в группах обследуемых больных. В группе пациентов, получавших ультоп, НР не выявлен у 25 (74%) больных после проведенного курса противоязвенной терапии, на фоне лечения омезом - у 39 (66%) пациентов, элиминация НР в III группе обследованных больных имела место у 17 (63%) человек. Следует отметить, что ни в одной группе не достигнут порог эрадикации (80%), рекомендованный Маастрихтскими консенсусами [Лапина Т.Л., 2002, Маев И.В., 2006].

При фармакоэкономическом анализе в исследуемых группах получены следующие результаты: соотношение «затраты-эффективность» по критерию - эрадикации НР, в группе с ультопом оказалось равно 1237,6 руб., при использовании омеза – 1285,9 руб., омепразола-Промед – 1318,2 руб.

Проведенные исследования показали, что ультоп является наиболее эффективным в проведении эрадикационной терапии и экономически выгодным препаратом среди изучаемых генериков омепразола.

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ И ВЗАИМОЗАВИСИМОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ.**

**Сравнительный анализ социально-биологических характеристик больных ЯБ и здоровых лиц.** Известно, что кислотозависимые заболевания относятся к одному из наиболее распространенных среди болезней органов пищеварения, с которыми приходится сталкиваться врачу общей практики и семейному врачу (Исаков В.А., 2006). В результате анализа анкетных данных 267 обследуемых больных с верифицированной язвенной болезнью и 110 практически здоровых лиц, прошедших профилактическое ФГДС-обследование, по комплексу паратипических факторов, вовлеченных в формирование ЯБ, выявлено следующее. Наиболее значимыми модифицируемыми факторами риска, на которые может обратить внимание врач при диспансеризации – это инфекция НР (ОШ=5,4, ДИ 95% 2,8 – 10,4), стресс на работе (ОШ=2,8, ДИ 95% 1,4 – 5,4), несоблюдение режима питания (ОШ=2,1, ДИ 95% 1,4 – 3,3).

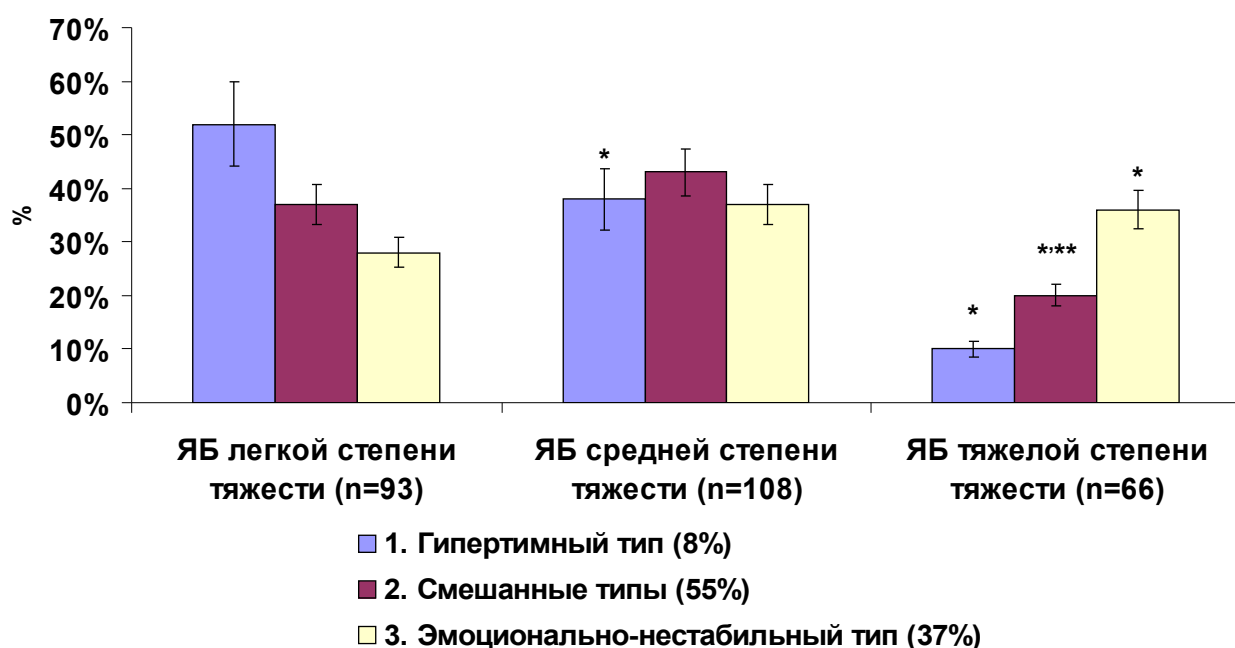
Следует отметить, что сочетание факторов риска в 3,5 раза увеличивает риск развития язвенной болезни. Указанные факторы, по всей видимости, должны подвергаться более целенаправленной социальной и медицинской коррекции (эрадикация НР, изменение образа жизни, соблюдение режима питания, психокоррекция) с целью снижения вероятности возникновения ЯБ и рецидивов заболевания.

**Психологические особенности, приверженность к терапии и показатели качества жизни у больных язвенной болезнью.** Оценка типов индивидуальных психологических профилей 267 больных ЯБ с помощью методики ТАСТ (Плотников Д.В., 2001) позволила выделить преобладающие единичные и максимально акцентуированные черты темперамента и типы акцентуации свойств темперамента.

Выявлено, что для пациентов с язвенной болезнью характерна ярко выраженная акцентуация шкал «сенситивность» и «эмоциональная лабильность» (39% и 38,4% соответственно). Акцентуации шкал «энергичность» и «агрессивность» представлены в равных долях – 26,9%. Далее следуют акцентуации шкал: «социальная активность» - 21,0%, «нейротизм» - 21,0%, «гипертимность» - 17,3%, «эмоциональная инертность» - 13,4. Следует отметить минимальную встречаемость (7,6%) у пациентов с язвенной болезнью акцентуации шкалы «робость». Анализ частоты встречаемости разных типов акцентуаций свойств темперамента подтвердил неоднородность личностных характеристик у боль-

ных ЯБ. При этом выделены следующие типы личности: гипертимный тип, характеризующийся акцентуацией шкал, отражающих гиперактивность в социальной сфере (21 человек, 7,9%); эмоционально нестабильный тип, характеризующийся акцентуацией шкал астенических эмоций (98 пациента, 36,7%); смешанные типы (гипертимно-нестабильный, дистимно-нестабильный, инертный смешанный), сочетающие усиление шкал, отражающих эмоциональную лабильность и шкал, отражающих как социальную и предметную активность, так и пассивность, куда были отнесены все остальные больные язвенной болезнью (148 больных; 55,4%).

В ходе исследования взаимосвязи типа акцентуации свойств темперамента и тяжести течения язвенной болезни (рис. 2) определена ассоциация между типом акцентуации свойств темперамента и тяжестью течения язвенной болезни ( $\chi^2 = 12,5$ ,  $C=0,2$ ,  $p=0,01$ ): для больных с легкой и средней степенью тяжести течения заболевания характерен гипертимный или смешанные типы темперамента, и, наоборот, для больных с тяжелым течением характерен эмоционально-нестабильный тип.



**Рисунок 2.** Гетерогенность типов акцентуации свойств темперамента при различной степени тяжести течения ЯБ.

Примечание: \* - достоверность различий с группой больных ЯБ легкой степени тяжести, \*\* - достоверность различий с группой больных ЯБ легкой степени тяжести,  $p=0,01$ .



В результате исследования качества жизни пациентов с ЯБ с помощью опросника GSPS установлено, что у больных ЯБ средней и тяжелой степени тяжести обнаружены достоверно низкие показатели симптомов по шкале «боль» ( $10,3 \pm 1,5$  и  $11,8 \pm 1,6$  соответственно) в сравнении с пациентами ЯБ легкой степени тяжести ( $8,6 \pm 1,2$ ;  $p < 0,05$ ). У больных ЯБ легкой степени тяжести были выявлены достоверно меньшие показатели по шкале «диспепсия» ( $7,3 \pm 1,8$ ;  $p < 0,05$ ) в сравнении с группой ЯБ со средней тяжестью течения ( $8,1 \pm 2,2$ ). Установлены достоверно более высокие показатели шкалы суммарного измерения у больных ЯБ с тяжелой и средней степенью тяжести заболевания ( $36,5 \pm 8,0$  и  $38,4 \pm 7,8$  соответственно) в сравнении с пациентами легкой степени тяжести ЯБ ( $35,1 \pm 6,4$ ;  $p < 0,05$ ).

Результаты исследования качества жизни пациентов в зависимости от типа акцентуации свойств темперамента показали достоверно более высокие показатели симптомов по шкале «боль» у больных со смешанными и эмоционально-нестабильными типами темперамента ( $10,5 \pm 1,4$  и  $11,8 \pm 1,8$  соответственно) по сравнению с пациентами с гипертимным типом ( $8,4 \pm 1,1$ ;  $p < 0,05$ ). Такие же закономерности выявлены по шкале суммарного измерения.

При сравнении данных предложенного опросника балльной оценки приверженности пациентов к ранее назначавшейся терапии (комплаенса) и опросника ТАСТ выявлено, что у больных ЯБ с эмоционально-нестабильным типом акцентуации показатели комплаенса достоверно хуже, чем у лиц со смешанными и гипертимными типами акцентуации.

Таким образом, анализ индивидуальных профилей с помощью теста акцентуации свойств темперамента может стать критерием усиления контроля врача за приверженностью пациента к лечению, что может повысить эффективности назначаемой терапии и улучшить качество жизни больных ЯБ.

**Тяжесть течения ЯБ и распространенность НР.** При обследовании 267 больных ЯБ установлено, что НР обнаружена при использовании быстрого уреазного теста у 88,4% больных, дыхательного уреазного теста – в 93,3% случаев. По данным ПЦР инфицированность банальным штаммом НР составила 87,3%, из них *СagA* штаммом – 58,6%.

Исследования показали, что у 93 больных с ЯБ легкой степени тяжести, по данным ПЦР, банальный штамм НР обнаружен в 87,1% случаев, из них токсигенный штамм - в 44,4%. При ЯБ средней степени тяжести с использованием ПЦР банальный штамм НР диагностирован у 82,4% больных ЯБ, из них токсигенный

генный штамм - в 93,9% случаев. При тяжелом течении ЯБ, согласно данным ПЦР, банальный штамм НР выявлен у 95,5% больных, из них токсигенный - в 98,4% случаев. При сравнении результатов исследования обнаружена статистически значимая закономерность ( $p < 0,05$ ) - с увеличением частоты рецидивирования ЯБ, увеличивается частота выявления CagA штамма НР ( $\chi^2 = 17,7$ ). При обнаружении банального штамма НР такой закономерности не выявлено. Эти факты могут указывать на участие именно токсигенного штамма НР в возникновении рецидивов язвы, что, по всей видимости, сказывается на тяжести течения заболевания.

**Иммунные нарушения и фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori*.** Анализ цитокинового профиля у обследованного контингента установил достоверное повышение уровня ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови больных ЯБ по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Сравнительная оценка провоспалительной цитокинемии у больных ЯБ без персистенции НР и у пациентов ЯБ, ассоциированной с НР, показала достоверно более высокий уровень провоспалительных цитокинов у больных ЯБ, ассоциированной с НР ( $F=9,28$ ;  $F_{кр}=3,24$ ;  $p=0,001$ ) (табл. 2). Максимальная концентрация изучаемых цитокинов определена в сыворотке крови больных ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом НР.

Интерлекин-4 принимает участие в ограничении воспалительного ответа путем подавления секреции провоспалительных цитокинов и регулирует, тем самым, тяжесть повреждения тканей (Ковальчук Л.В., 2003). Сравнение содержания ИЛ-4 у больных ЯБ без НР и в группе контроля, показало достоверно более высокий уровень ИЛ-4 в группе больных ЯБ ( $64,8 \pm 8,6$  пг/мл и  $22,4 \pm 4,3$  пг/мл соответственно,  $p < 0,05$ ). Максимальная концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови обследованного контингента определена в группе больных ЯБ, ассоциированной с CagA штаммом НР ( $368,4 \pm 41,2$  пг/мл,  $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ЯБ в зависимости от штамма НР

Показатель, пг/мл	Группа контроля n=28	Больные ЯБ НР – n=16	Больные ЯБ НР + n=114	Больные ЯБ НР CagA + n=137
	Дыхательный уреазный тест			ПЦР
	1	2	3	4
ИЛ-8, пг/мл	12,2±3,8	44,8±4,2	102,2±20,2*	212,2±28,4 <sup>*,**</sup>
ИЛ-1β, пг/мл	33,4±4,1	70,6±8,3*	98,4±15,6*	222,4±32,4 <sup>*,**</sup>
ФНО-α, пг/мл	15,7±2,7	130,2±18,8*	164,4±27,8*	382,3±45,6 <sup>*,**</sup>
ИНФ-γ, пг/мл	9,8±1,2	16,4±2,5*	27,6±4,6*	110,6±22,5 <sup>*,**</sup>
ИЛ-4, пг/мл	22,4±4,3	64,8±8,6*	273,6±31,4*	368,4±41,2 <sup>*,**</sup>

Примечание: \* - достоверность различий с группой контроля, \*\* - достоверность различий с группами больных ЯБ без CagA штамма НР, p<0,05.

В группе обследованных больных ЯБ было проведено исследование фенотипа окислительного метаболизма, определенного по скорости элиминации препарата-маркера эуфиллина. В ходе исследования установлено (табл. 3), что среди 267 человек, страдающих язвенной болезнью, быстрый фенотип окисления определен у 106 больных (39,7%), медленный фенотип окислительного метаболизма зарегистрирован у 119 пациентов (44,6%), у 42 больных обнаружен очень медленный фенотип окисления (15,7%).

Таблица 3

Распределение больных язвенной болезнью по скорости окислительного метаболизма в зависимости от наличия НР.

Группа больных	n	Фенотип окислительного метаболизма		
		быстрый T <sub>1/2</sub> < 9	медленный T <sub>1/2</sub> =9-15	очень медленный T <sub>1/2</sub> > 15
ЯБДПК	213	85	95	33
НР+	202	81	90	31
НР–	11	4	5	2
ЯБЖ	54	21	24	9
НР+	49	19	22	8
НР–	5	2	2	1
Итого:	267	106/39,7%	119/44,6%	42/15,7%

Проведенные исследования показали более низкий уровень изучаемых цитокинов в сыворотке крови больных ЯБ с быстрым фенотипом окислительного метаболизма (ИЛ-8 – 69,4±14,2 пг/мл, ИЛ-1β - 70,7±13,1 пг/мл, ФНО-α – 110,1±13,5 пг/мл, ИНФ-γ - 16,3±2,6 пг/мл, ИЛ-4 – 105,2±13,7 пг/мл) по сравнению с больными с медленным (ИЛ-8 – 97,7±15,4 пг/мл, ИЛ-1β – 106,3±17,9 пг/мл, ФНО-α – 195,4±17,4 пг/мл, ИНФ-γ – 28,1±6,0 пг/мл, ИЛ-4 – 242,7±26,4 пг/мл, p<0,01) и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма (ИЛ-8 – 191,9±22,7 пг/мл, ИЛ-1β – 214,5±21,9 пг/мл, ФНО-α – 371,2±41,4 пг/мл, ИНФ-γ – 110,2±21,2 пг/мл, ИЛ-4 – 358,1±41,3 пг/мл, p<0,01).

В нашей работе проведен анализ сопряженности фенотипа окислительного метаболизма с выявлением НР (табл. 4). Выявлены следующие закономерности: – у больных с медленным и очень медленным метаболизмом CagA генотип НР обнаруживается достоверно чаще ( $\chi^2 = 16,6$ , C=0,2, p=0,002).

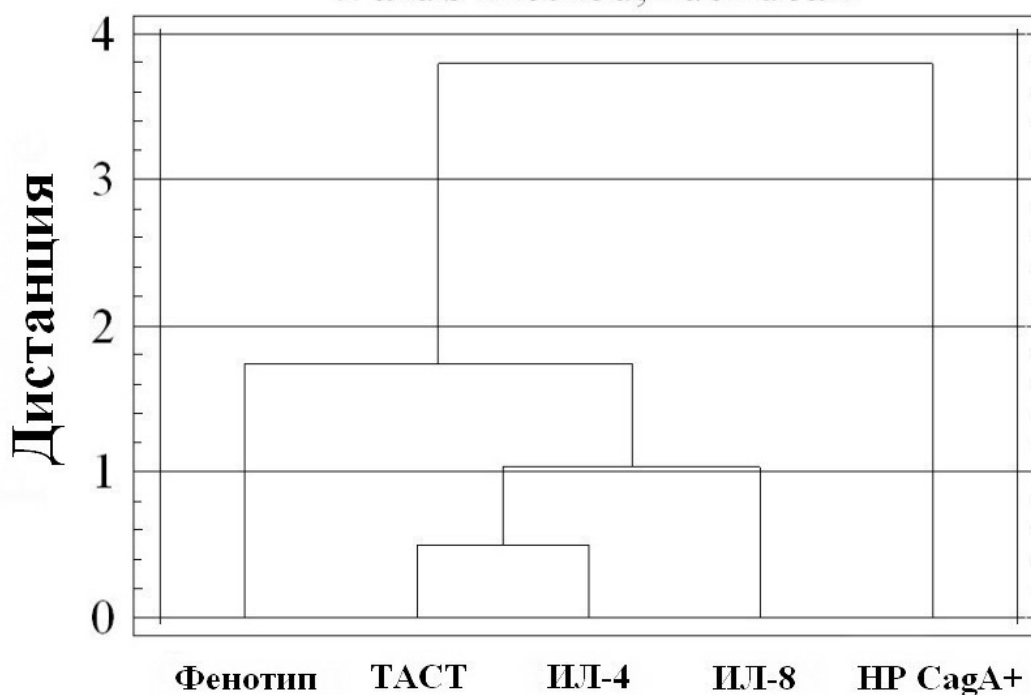
Таблица 4

Частота фенотипа окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью в зависимости от наличия различных штаммов НР.

№ п/п	Фенотип окислительного метаболизма	n	Больные ЯБ		
			НР – n=16	НР + n=114	НР CagA+ n=137
1.	Быстрый	106	6	61	39
2.	Медленный	119	7	38	74
3.	Очень медленный	42	3	15	24

Нами впервые с помощью кластерного анализа (рис. 3) выявлена ассоциация инфицирования CagA штаммом НР, высоким уровнем цитокинов в сыворотке крови больных с медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма и тяжелым течением язвенной болезни, что, по всей видимости, может быть обусловлено модуляцией цитокинами монооксигеназ цитохрома P450 на фоне инфекции НР.

## Дендрограмма Ward's Method, Euclidean



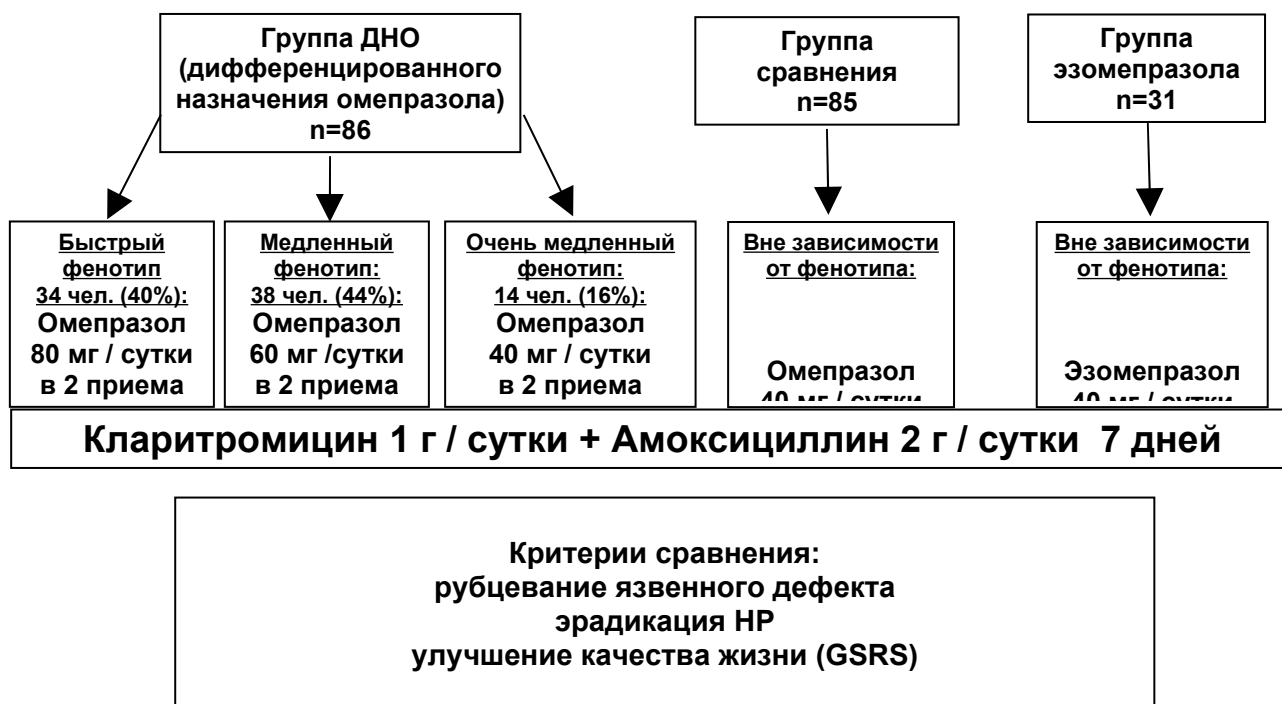
**Рисунок 3.** Результаты кластеризации факторов риска тяжелого течения ЯБ.

Таким образом, при инфицировании HP можно ожидать снижение активности окислительного метаболизма, что может стать обстоятельством для персонализированной фармакотерапии препаратами, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450.

### **ИНДИВИДУАЛИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ФОРМУЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ.**

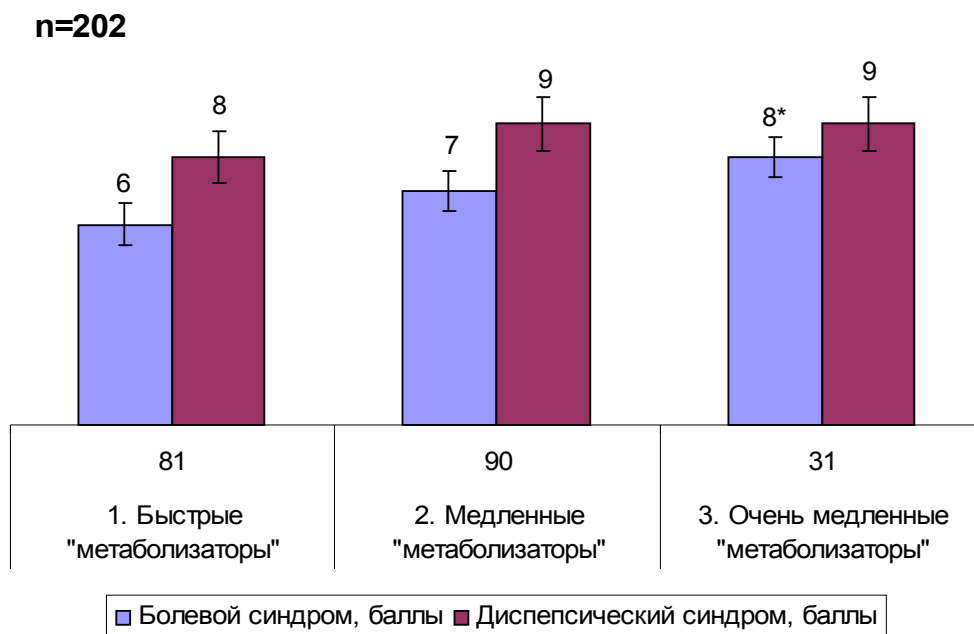
**Сравнительная оценка фармакологической и экономической эффективности персонализированных доз омепразола в лечении язвенной болезни.** Дизайн исследования эффективности и безопасности индивидуализированной фармакотерапии больных ЯБДПК представлен на рисунке 4.

**202 больных ЯБДПК Helicobacter pylori +  
возраст 18-48 лет , мужчин – 156, женщин – 76**



**Рисунок 4.** Дизайн исследования эффективности и безопасности индивидуализированной фармакотерапии больных ЯБ.

При изучении исходного уровня болевого и диспепсического синдрома с использованием 10-балльной визуально-аналоговой шкалы установлено, что до лечения у пациентов основной группы и группы сравнения достоверных различий в клинической картине не наблюдалось. В то же время, при анализе симптомов заболевания у больных ЯБДПК в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма до проведения терапии отмечено, что у пациентов с быстрым фенотипом окислительного метаболизма выраженность болевого синдрома ( $Me=6$ ,  $min\ 5$ ,  $max\ 8$ ) была ниже (рис. 5), чем в подгруппах больных с очень медленным метаболизмом ( $Me=8$ ,  $min\ 7$ ,  $max\ 9$ ,  $T=2806,0$ ,  $p=0,001$ ).



**Рисунок 5.** Выраженность исходного уровня болевого и диспепсического синдрома по шкале ВАШ у больных ЯБДПК с различными фенотипами окислительного метаболизма.

Примечание: \* - достоверность различий с группой быстрых метаболизаторов,  $p=0,001$ .

При оценке влияния терапии (7-й день) на клинические проявления ЯБДПК (по данным 10-балльной визуально-аналоговой шкалы) отмечено снижение выраженности болевого и диспепсического синдромов ( $Me=4$ ,  $min\ 3-max\ 5$  и  $Me=5$ ,  $min\ 3-max\ 6$  баллов соответственно,  $p<0,05$ ) у больных основной группы, причем за счет подгрупп с быстрым и медленным фенотипом окислительного метаболизма. В группе эзомепразола на 7-й день лечения болевой синдром ( $Me=4$ ,  $min\ 3-max\ 5$ , баллов) был достоверно меньше, чем в группе сравнения. Внутри основной группы достоверной разницы между подгруппами больных с различным фенотипом окислительного метаболизма выявлено не было, в то же время в группе сравнения наблюдалось более быстрое ( $p<0,05$ ) купирование болевого синдрома в подгруппе очень медленных «метаболизаторов» ( $Me\ 4$ ,  $min\ 3-max\ 5$ ) по сравнению с быстрыми «метаболизаторами» ( $Me=6$ ,  $min\ 5-max\ 8$ ). Полученные результаты показали, что балльная оценка диспепсического синдрома на 7 день терапии в группе больных, которым назначали эзомепразол, достоверно не отличалась в основной группе и группе сравнения.

Следует отметить, что для больных с очень медленным фенотипом окислительного метаболизма характерно медленное купирование диспепсического синдрома в сравнении с быстрыми и медленными «метаболизаторами», что может быть связано с нежелательными побочными реакциями препаратов, назначенных в стандартной дозе очень медленным «метаболизаторам».

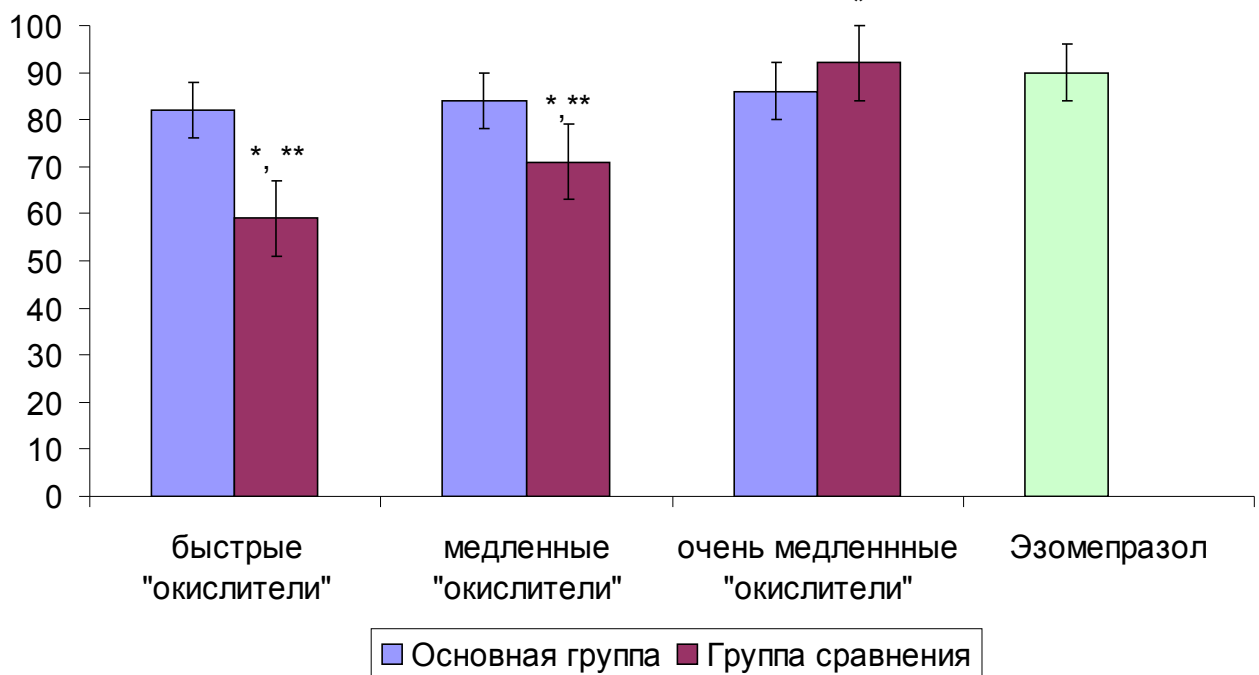
Исследование желудочной секреции при проведении рН-метрии выявило умеренную гиперацидность в основной группе и группе сравнения до лечения. В подгруппе больных с очень медленным фенотипом окислительного метаболизма зарегистрирована более выраженная гиперацидность ( $1,3 \pm 0,14$ ) в сравнении с показателями рН-метрии быстрых «метаболизаторов» ( $1,6 \pm 0,18$ ,  $p < 0,05$ ).

У больных ЯБДПК основной группы рН желудочного сока ( $3,97 \pm 0,25$ ) была достаточной для успешной эрадикации НР (Маев И.В., 2008, Ивашкин, В.Т., 2008). Этот показатель в группе сравнения составил  $3,46 \pm 0,26$  ( $p < 0,05$ ), преимущественно за счет подгруппы больных с быстрым и медленным фенотипом окислительного метаболизма.

Известно, что антихеликобактерная терапия считается основным стандартом лечения хеликобактер-ассоциированных кислотозависимых заболеваний, причем схема считается эффективной, если частота эрадикации НР превышает 80% (Маев, И.В., 2008, Ивашкин В.Т., 2008, Current European, 2007).

В нашем исследовании эрадикация НР в основной группе больных ЯБДПК по данным дыхательного уреазного теста произошла в 83,7% случаев, по данным быстрого уреазного теста в 89,3% случаев. Определено достоверное различие в частоте эрадикации в основной группе и группе сравнения: более высокая частота эрадикации НР установлена в основной группе, как по данным дыхательного уреазного теста ( $\chi^2=4,2$ ,  $p=0,04$ ), так и быстрого уреазного теста ( $\chi^2=4,6$ ,  $p=0,03$ ). При оценке частоты эрадикации НР в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма, выявлено, что в основной группе эрадикация была достаточно высокой (более 80%) и достоверно не различались во всех подгруппах (рис. 6). Частота эрадикации НР в группе сравнения была достоверно ниже в подгруппе быстрых (62%) и медленных (66%) «метаболизаторов» по сравнению с очень медленными «метаболизаторами» (93%,  $\chi^2=6,8$ ,  $p=0,04$ ).





**Рисунок 6.** Эффективность эрадикации НР в обследуемых группах.

Примечание: \* - достоверность различий с основной группой, \*\* - достоверность различий с группой больных получавших эзомепразол,  $p=0,04$ .

Изучение эффективности эрадикации НР у наблюдаемого контингента показало, что в основной группе частота эрадикации НР по данным дыхательного уреазного теста у быстрых, медленных и очень медленных «метаболизаторов» достоверно не отличается от группы эзомепразола, в то же время эрадикация НР у быстрых и медленных «метаболизаторов» в группе сравнения оказалась менее эффективной, чем в группе эзомепразола ( $\chi^2=7,3$ ,  $p=0,03$ ).

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

Изучение динамики изменения иммунного статуса в обследуемых группах до и после проведения эрадикационной терапии показало, что в основной группе уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) достоверно (в среднем в 1,5-1,7 раза) снизился после лечения, в группе сравнения наблюдается статистически значимое уменьшение сывороточной концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИНФ- $\gamma$  (в 1,1 и 1,3 раза соответственно). Достоверного снижения уровня ИЛ-4 в основной группе и группе сравнения не достигнуто. Сле-

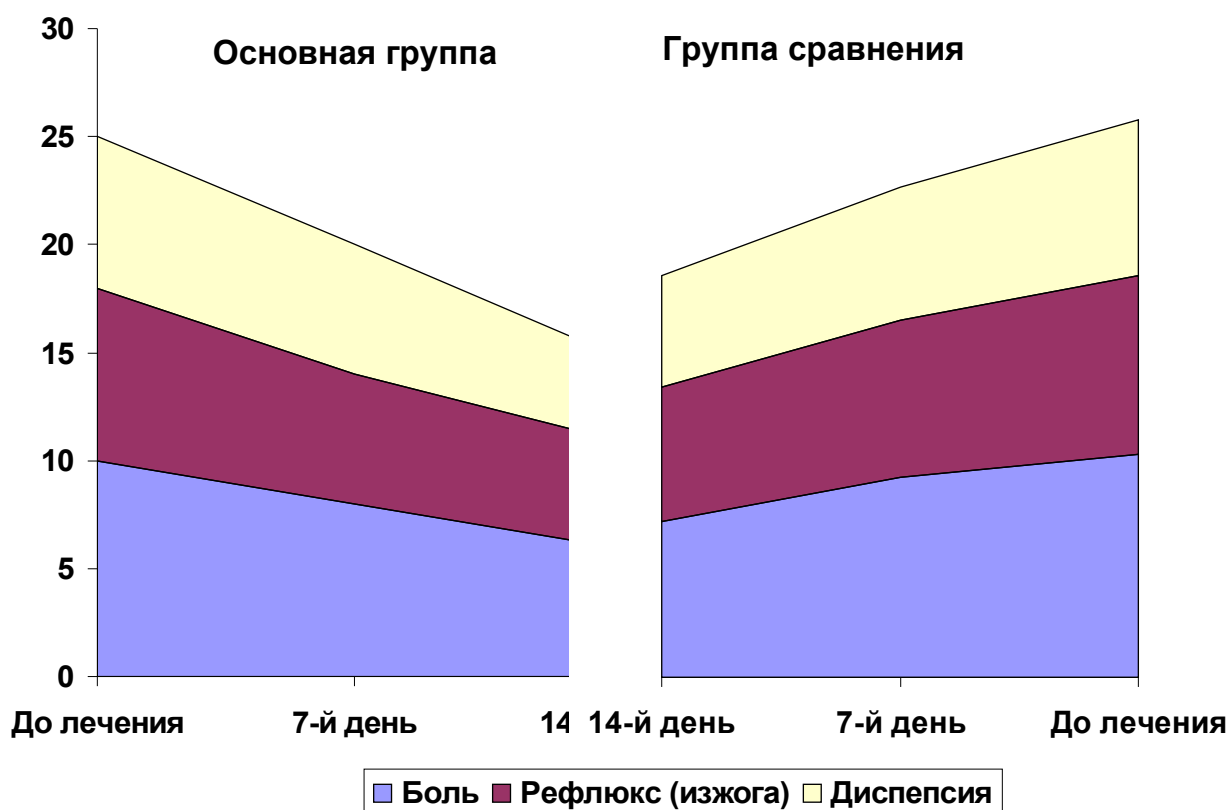
дует отметить, что, по данным Сибиряк С.В. (2003), снижение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов может способствовать повышению активности цитохрома P450. Таким образом, после успешной эрадикация НР, способствующей снижению сывороточной концентрации цитокинов, следует ожидать восстановления активности монооксигеназ печени и необходимо повторно определять фенотип окислительного метаболизма для персонализации фармакотерапии.

При исследовании качества жизни по показателям опросника GSRS достоверной разницы исходных показателей у больных ЯБДПК до лечения не обнаружено (рис. 7).

Изучение влияния терапии на показатели КЖ у больных ЯБДПК выявило следующие закономерности: отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение уровня показателей по шкалам «боль» ( $7,6 \pm 1,9$ ), «рефлюкс» ( $6,4 \pm 1,5$ ), «диспепсия» ( $6,2 \pm 1,9$ ) в обеих группах уже на 7-й день лечения (рис. 7). По шкалам «диарея» и «запор» значимые изменения наблюдались только к 14 дню ( $3,6 \pm 0,8$  и  $5,5 \pm 1,6$  соответственно). В основной группе отмечены достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкие относительно группы сравнения показатели шкал опросника «боль» и «диспепсия» на 7-й и 14-й день, по шкале «рефлюкс» - на 14-й день. По шкалам «диарея» и «запор» достоверных различий в группах не выявлено. При анализе шкалы суммарного измерения достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкие показатели определены на 14-й день терапии в основной группе ( $23,7 \pm 6,0$ ). В группе сравнения этот показатель составил  $27,2 \pm 6,2$ .

При анализе эффективности влияния терапии на КЖ больных ЯБДПК между группами в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма были получены следующие результаты: в основной группе достоверных отличий по показателям опросника GSRS в подгруппах с быстрым, медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма зарегистрировано не было; у пациентов с быстрым фенотипом окислительного метаболизма основной группы и группы сравнения на 14 день установлены достоверные различия по показателям - «боль» ( $5,3 \pm 0,8$  и  $9,0 \pm 1,6$  соответственно), «рефлюкс» ( $4,5 \pm 1,1$  и  $6,2 \pm 1,6$  соответственно), «диспепсия» ( $3,5 \pm 1,3$  и  $5,2 \pm 1,1$  соответственно) и «шкале суммарного измерения» ( $22,6 \pm 5,4$  и  $30,1 \pm 6,3$  соответственно,  $p < 0,05$ ). Такие же закономерности выявлены в подгруппах с медленным фенотипом окислительного метаболизма. При этом следует подчеркнуть, что различий между очень медленными «метаболизаторами», кроме шкалы «диспепсия», в

группах обследованных больных выявлено не было. Обращает на себя внимание тот факт, что в обеих группах у пациентов с очень медленным фенотипом окислительного метаболизма показатель синдрома диспепсии не уменьшился по сравнению с исходными значениями, что, по всей видимости, могло быть связано с побочным действием лекарственных препаратов, возникшим из-за особенностей окислительного метаболизма у пациентов с ЯБДПК.



**Рисунок 7.** Динамика показателей качества жизни у обследованного контингента по опроснику GSPS в процессе лечения.

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 качества жизни по шкалам «боль», «рефлюкс», «суммарного измерения» были достоверно лучше, чем у быстрых и медленных «метаболизаторов» в группе сравнения и медленных «метаболизаторов» основной группы, а по шкале «диспепсия» - с очень медленными «метаболизаторами» группы сравнения. Изменений по шкалам «запор» и «диарея» 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 ме-

таболизма 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 анализе частоты рецидивирования в наблюдаемых группах больных через год после проведенного курса противоязвенной терапии выявлено (табл. 6), что в основной группе язвенная болезнь рецидивировала у 11 человек (13%). В группе сравнения через год рецидив язвенной болезни определен у 22 пациентов (26%), что достоверно больше ( $RR = 2,02$ ; 95% ДИ 1,05 – 3,9;  $p < 0,05$ ), чем в группе дозозависимой терапии.

**Сравнительный фармакоэкономический анализ лечения в обследуемых группах.** В нашей работе для оценки экономической эффективности терапии проведен анализ «затраты-эффективность» по критериям сравнения – рубцевание язвенного дефекта и эрадикация НР. При проведении фармакоэкономического анализа учитывалась средняя стоимость препаратов, входивших в 7-дневный курс эрадикационной терапии, по данным аптечной сети г. Курска.

Начальная стоимость лечения одного больного в группе дифференцированного назначения омепразола составила 1450 рублей, группе сравнения 1370 руб., в группе больных, получавших эзомепразол – 2020 руб.

Стоимость одного эффективно вылеченного от хеликобактерной инфекции больного в группе дифференцированного назначения омепразола составила 1730 рублей, группе сравнения – 1970 рублей, в группе больных, получавших эзомепразол – 2240 рублей.

Изучение соотношения «затраты-эффективность» в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма показало (табл. 7), что экономичность лечения в группе дифференцированного назначения омепразола обусловлена особенностью терапии в подгруппах с быстрым и медленным фенотипом окислительного метаболизма.

Таблица 7

## Анализ «затраты-эффективность» эрадикации НР у больных с различным фенотипом окислительного метаболизма

Показатель	Основная группа (n=86)			Группа сравнения (n=85)		
	Фенотип окислительного метаболизма					
	«Быстрый»	«Медленный»	«Очень медленный»	«Быстрый»	«Медленный»	«Очень медленный»
	34	38	14	34	38	13
Суммарная стоимость лечения больных в подгруппах, руб.	51000	54340	19180	46580	52060	17810
Количество больных, у которых произошло заживление язвы	33	37	14	30	34	13
Соотношение «затраты-эффективность» по заживлению язвы, руб.	1545,5	1468,6	1370	1552,7	1531,2	1370
Количество больных, у которых эрадикация НР оказалась успешной	28	32	12	20	27	12
Соотношение «затраты-эффективность» по эрадикации НР, руб.	1821,4	1698,1	1598,3	2329,0	1928,1	1484,2

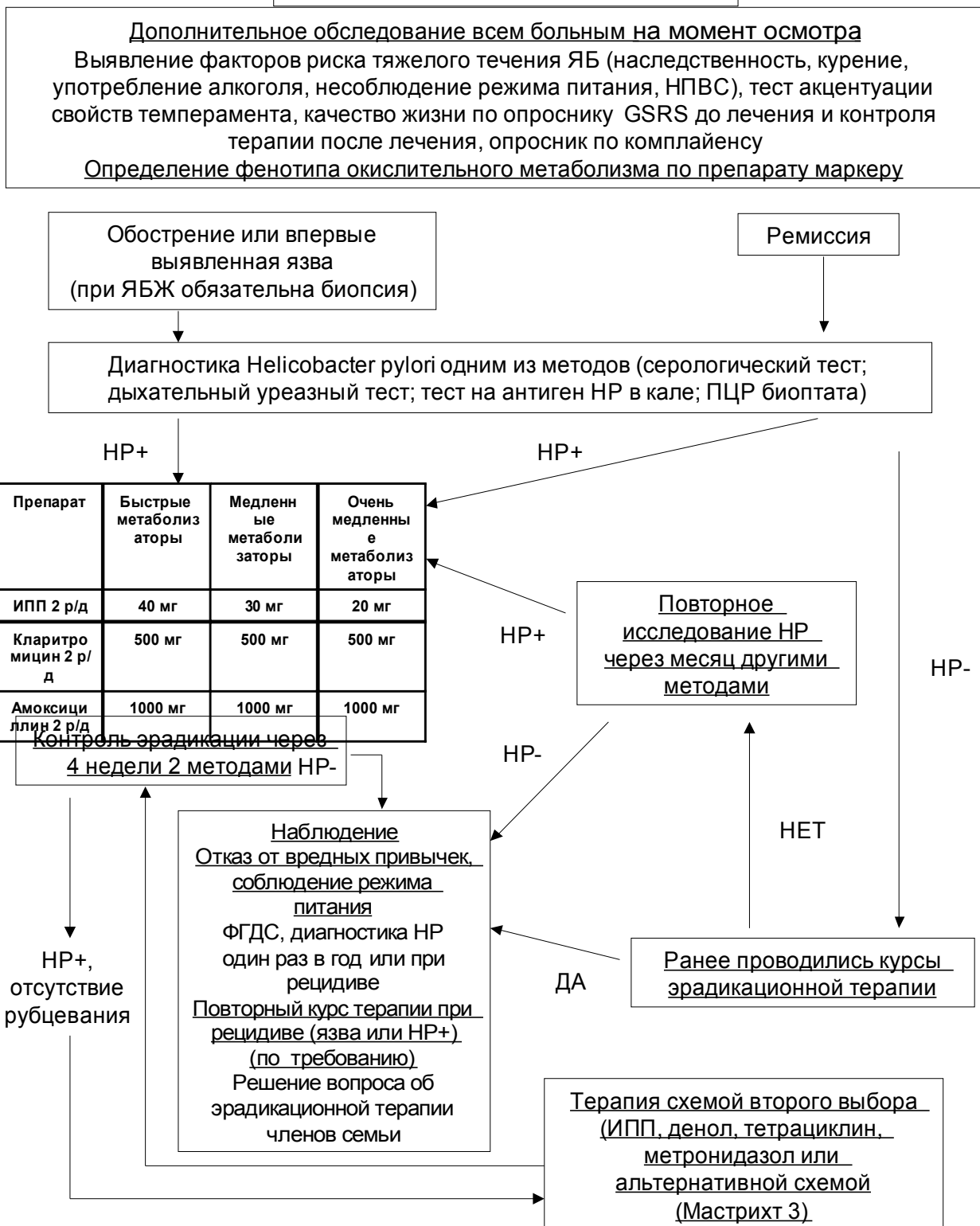
В процессе лечения у части обследуемого контингента (36%) возникли нежелательные побочные реакции (табл. 5) в виде головной боли, головокружения, тошноты, сухости и горечи во рту, антибиотико-ассоциированной диареи, которые были кратковременными, не требовали отмены препаратов. При диарее согласно национальным рекомендациям назначались пробиотики.

Следует отметить, что достоверной разницы в частоте побочных эффектов в группах не обнаружено ( $F=0,03$ ;  $F_{кр}=4,25$ ;  $p=0,9$ ), что свидетельствовало о безопасности персонифицированной терапии.

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что индивидуализированная, дозозависимая от фенотипа окислительного метаболизма (определенного по показателям фармакокинетики препарата-маркера эуфиллина) эрадикационная терапия характеризовалась большей результативностью влияния на клинические проявления заболевания, эрадикацию НР и показатели качества жизни у больных язвенной болезнью. Применение персонализированных схем лечения у больных язвенной болезнью с использованием дифференцированных от фенотипа окислительного метаболизма доз ингибиторов протонной помпы, является экономически оправданным.

Вышеизложенное позволяет прийти к заключению о том, что фенотип окислительного метаболизма, оцененный по тест-препарату эуфиллину, является фактором, прогнозирующим клинический антисекреторный эффект ИПП, и позволяет модифицировать и расширить алгоритм лечения ЯБ (рис. 8) с учетом применения персонализированной дозозависимой антихеликобактерной терапии.

## Диспансерное наблюдение



HP+, отсутствие рубцевания

Наблюдение  
 Отказ от вредных привычек, соблюдение режима питания  
 ФГДС, диагностика HP один раз в год или при рецидиве  
 Повторный курс терапии при рецидиве (язва или HP+)  
 (по требованию)  
 Решение вопроса об эрадикационной терапии членов семьи

HP-

Ранее проводились курсы эрадикационной терапии

НЕТ

Терапия схемой второго выбора  
 (ИПП, денол, тетрациклин, метронидазол или альтернативной схемой (Маастрихт 3))

**Рисунок 8.** Алгоритм диагностики и лечения больного ЯБ.

## Выводы.

1. Фармакоэпидемиологическое исследование тактики лечения больных язвенной болезнью в лечебно-профилактических учреждениях г. Курска и Курской области показало, что диагностика *Helicobacter pylori* до назначения эрадикационной терапии была проведена у 21% больных язвенной болезнью, контроль за эрадикацией *Helicobacter pylori* осуществлялся у 7% пациентов. Эрадикационную терапию, соответствующую Национальным рекомендациям, получали 20% пациентов с язвенной болезнью.

2. Фармакоэкономический анализ применения «ультопа», «омеза» и «омепразола» выявил, что при одинаковой эффективности по срокам заживления язвенного дефекта среди генериков омепразола, клинически эффективным и экономически выгодным препаратом в проведении эрадикационной терапии являлся «ультоп».

3. Анализ психологического профиля личности больных язвенной болезнью с помощью теста акцентуации свойств темперамента показал преобладание эмоционально-нестабильного типа личности (37%); смешанные типы личности встречались в меньшем проценте случаев (гипертимно-нестабильный – 24%, дистимно-нестабильный – 18%, инертный смешанный – 9%). Установлена ассоциация между типом акцентуации свойств темперамента, показателями качества жизни, тяжестью течения язвенной болезни и комплаенсом пациентов: для больных с легкой и средней степенью тяжести течения заболевания и высокой приверженностью к терапии характерен гипертимный или смешанные типы темперамента; для больных с тяжелым течением язвенной болезни и низким комплаенсом – эмоционально-нестабильный тип.

4. Выявлена возможность разделения больных язвенной болезнью по скорости окислительного метаболизма, определенной на основании динамики концентрации в слюне тест-препарата эуфиллина, на группы с быстрым ( $T_{1/2} < 9$  час), медленным ( $T_{1/2} = 10-15$  часов) и очень медленным фенотипом окисления ( $T_{1/2} > 15$  часов). Определено соотношение этих групп (39,7%; 44,6%; 15,7% соответственно).

5. При анализе симптомов заболевания у больных язвенной болезнью в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма отмечено, что у пациентов с быстрым фенотипом окислительного метаболизма выраженность болево-



го синдрома была достоверно (в 1,3 раза) ниже, чем в подгруппах больных с очень медленным метаболизмом.

6. У больных язвенной болезнью обнаружена причинно-следственная связь между инфицированностью *Helicobacter pylori* (особенно CagA штаммом), повышением сывороточной концентрации про- и противовоспалительных цитокинов и фенотипом окислительного метаболизма, определенного по показателям фармакокинетики препарата-маркера эуфиллина: среди пациентов с язвенной болезнью и выявлением CagA штамма *Helicobacter pylori* достоверно чаще встречаются лица с медленным и очень медленным фенотипом; в свою очередь, при успешной эрадикации *Helicobacter pylori*, которая способствует снижению сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов, следует ожидать восстановления активности монооксигеназ печени, что может уменьшить эффективность назначаемых препаратов.

7. Установлено, что фенотип окислительного метаболизма, определенный по показаниям фармакокинетики препарата-маркера эуфиллина, является важным фактором, который обеспечивает степень выраженности противоязвенного эффекта ингибиторов протонного насоса, подвергающихся биотрансформации системой монооксигеназ печени.

8. Индивидуализированная, дозозависимая от фенотипа окислительного метаболизма терапия (у больных с очень медленным фенотипом окислительного метаболизма применялись стандартные дозы омепразола - 40 мг/сут., с медленным фенотипом окислительного метаболизма - 60 мг/сут. в 2 приема, при быстром фенотипе – 80 мг/сут. в 2 приема) и фармакотерапия с использованием эзомепразола характеризовались максимальной результативностью влияния на клинические проявления заболевания и выраженность антисекреторного эффекта ( $pH=3,97\pm 0,25$ ) в сравнении со стандартной терапией ( $pH=3,46\pm 0,26$ ,  $p<0,05$ ).

9. В результате лечения в основной группе больных с дозозависимой терапией отмечено достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$ ) в среднем в 1,5-1,7 раза, в группе сравнения наблюдается статистически значимое уменьшение сывороточной концентрации ИЛ-1 $\beta$  и ИНФ- $\gamma$  в 1,1 и 1,3 раза соответственно.

10. У больных язвенной болезнью, при оценке частоты эрадикации НР в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма, установлено, что в основной группе с дозозависимой терапией эрадикация была достаточно высоко-

кой (86%) и достоверно не различалась во всех подгруппах. Частота эрадикации *Helicobacter pylori* в группе сравнения была достоверно ниже в подгруппе быстрых (59%) и медленных (71%) «метаболизаторов» по сравнению с очень медленными «метаболизаторами» (92%). В основной группе с дозозависимой терапией частота эрадикации *Helicobacter pylori* у быстрых, медленных и очень медленных «метаболизаторов» (86%) достоверно не отличалась от группы эзомепразола (90%).

11. Выявлено сопоставимое влияние на качество жизни больных язвенной болезнью (по опроснику GSPS) лечения, включающего эзомепразол и дозозависимую терапию. Установлено, что использование стандартных схем терапии отличается меньшей результативностью влияния на качество жизни пациентов с язвенной болезнью.

12. Применение персонализированных схем лечения у больных язвенной болезнью экономически выгоднее, чем стандартная терапия и схема с применением эзомепразола: стоимость одного эффективно вылеченного от хеликобактерной инфекции больного в группе дифференцированного назначения омепразола составила 1730 рублей, группе сравнения – 1970 рублей, в группе больных, получавших эзомепразол – 2240 рублей.

13. В процессе лечения у части обследуемого контингента (36%) возникли нежелательные лекарственные реакции в виде головной боли, головокружения, тошноты, сухости и горечи во рту, антибиотико-ассоциированной диареи, которые были кратковременными и не требовали отмены препаратов. Достоверной разницы в частоте побочных эффектов в группах с различным фенотипом окислительного метаболизма не получено, что свидетельствовало о безопасности персонализированной терапии.

14. В результате динамического наблюдения через год в группе сравнения рецидив язвенной болезни возник у 26% больных, что достоверно выше, чем в основной группе с дозозависимой терапией (13%).

### **Практические рекомендации.**

1. В рамках национального проекта «Здоровье» при проведении диспансеризации населения необходимо обеспечить внедрение в практику лечебно-профилактических учреждений обязательную диагностику *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью для контроля эффективности эрадикационной терапии.

2. У больных язвенной болезнью целесообразно проведение теста акцентуации свойств темперамента, т.к. выявление эмоционально-нестабильного типа является критерием усиления контроля врача за приверженностью пациента к лечению, что может повысить эффективность назначаемой терапии и улучшить качество жизни больных.

3. Использование эуфиллина как препарата-маркера позволяет оценить «метаболический профиль» больных с язвенной болезнью. Широкое внедрение в клиническую практику доступного метода фенотипирования больных позволит оптимизировать медикаментозную антисекреторную терапию.

4. После успешной эрадикации *Helicobacter pylori* в связи с возможными изменениями активности ферментов цитохрома P450, необходимо повторно определять фенотип окислительного метаболизма для персонализации фармакотерапии.

5. При проведении эрадикационной терапии больным язвенной болезнью с очень медленным фенотипом окислительного метаболизма рекомендуется применять стандартные дозы омепразола (40 мг/сут.).

6. У больных язвенной болезнью с медленным фенотипом окислительного метаболизма обосновано назначение стартовой дозы омепразола в 1,5 раза выше стандартной (60 мг/сут. в 2 приема) с последующей коррекцией ее в зависимости от полученного эффекта. Пациентам с быстрым фенотипом окислительного метаболизма целесообразно увеличение стартовой дозы омепразола до 80 мг/сут в 2 приема.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Степченко, А.А. ФНО-а и неоптерин при язвенной болезни различной локализации / А.А. Степченко // Сб. материалов XIV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2007. – С. 217.

2. Степченко, А.А. Возможности достоверной диагностики *Helicobacter pylori* при язвенной болезни / А.А. Степченко, И.А. Бабаскина, Н.В. Соловьёва // Сб. материалов XIV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2007. – С. 218.

3. Чумакова, Л.В. Опыт применения препарата мексидол в лечении психофизиологических нарушений у больных язвенной болезнью / Л.В. Чумакова, А.А. Степченко, А.И. Жигулина // Сб. материалов XIV Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». – М., 2007. – С. 246.

4. Сравнительная чувствительность различных методов диагностики *Helicobacter pylori* при язвенной болезни / А.А. Степченко, М.П. Туточкина, И.И. Чурилов, И.А. Бабаскина // Университетская наука: взгляд в будущее: сб. тр. 72-й науч. конф. КГМУ и сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. – Курск, 2007. – Т. 2. – С. 263-264.
5. Уровень интерлейкина-8 и интерлейкина-4 в сыворотке крови больных язвенной болезнью / А.А. Степченко, Н.Н. Прибылова, М.П. Туточкина и др. // Материалы VIII Конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». – М., 2007. – С. 154.
6. Частота обнаружения и степень обсеменения слизистой оболочки *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью в зависимости от давности язвенного анамнеза и частоты рецидивов заболевания / А.А. Степченко, Т.Н. Шурова, Н.В. Соловьева, О.Б. Николаева // Университетская наука: взгляд в будущее : сб. тр. 72-й науч. конф. КГМУ и сес. Центр.-Чернозем. науч. центра РАМН. – Курск, 2007. – Т. I. – С. 264-265.
7. Соловьева, Н.В. Психосоциальные факторы в хронизации язвенной болезни / Н.В. Соловьева, А.А. Степченко // Сб. материалов II междунар. науч. конф. молодых ученых-медиков. – Курск, 2008. – С. 95.
8. Вариабельность сердечного ритма у больных кислотозависимыми заболеваниями / Н.Н. Прибылова, А.А. Степченко, А.В. Прасолов и др. // Материалы 10-го Всерос. науч.-образоват. форума «Кардиология». – М., 2008. – С. 90.
9. Диагностика и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта / Н.С. Безносков, А.А. Степченко, Е.Ю. Ярошенко и др. – Курск: Изд-во КГМУ, 2008. –152 с.
10. Степченко, А.А. Изменение свойств темперамента у больных язвенной болезнью / А.А. Степченко // Материалы III Нац. конгр. терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». – М., 2008. – С. 228-229.
11. Изменение фоновой электроэнцефалограммы у больных язвенной болезнью / Н.Н. Прибылова, А.А. Степченко, Д.В. Плотников и др. // Материалы III Нац. конгр. терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». – М., 2008. – С. 229.
12. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* / Н.В. Соловьева, А.А. Степченко, М.П. Туточкина и др. // Материалы

съезда кардиологов и терапевтов центра России «От научных достижений до внедрения в практику». – М. ; Рязань, 2008. – С. 304-306.

13. Изменения черт характера у больных язвенной болезнью / Н.Н. Прибылова, А.А. Степченко, Д.В. Плотников и др. // Материалы I междунар. дистанц. науч. конф. «Инновации в медицине». – Курск, 2008. – С. 224-226.

14. Степченко, А. А. Определение роли паратипических факторов в возникновении язвенной болезни / А. А. Степченко // Материалы I междунар. дистанц. науч. конф. «Инновации в медицине». - Курск, 2008. - С. 226-228.

15. Оценка эффективности схем лечения язвенной болезни с использованием ингибитора протонной помпы - омепразола / А.А.Степченко, Н.Н. Прибылова, М.П. Туточкина, Е.Ю. Степченко // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 5. – С. 39.

16. Повышение качества эндоскопического исследования желудочно-кишечного тракта / А.А. Степченко, Н.Н. Прибылова, А.Н. Стрелкова, М.И. Труфанов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, № 5. – С. 162.

17. Прибылова, Н.Н. Вариабельность сердечного ритма у больных язвенной болезнью / Н.Н. Прибылова, А.А. Степченко // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 5. – С. 131-132.

18. Степченко, А.А. Фармакологическая и экономическая эффективность омепразола и эзомепразола в лечении язвенной болезни / А.А. Степченко // XIV Всерос. науч.- практ. конф. с междунар. участием «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2009. – С. 290-300.

19. Степченко, А. А. Сравнительная фармакологическая и экономическая эффективность омепразола и эзомепразола в лечении язвенной болезни / А. А. Степченко // Сб. материалов XVI Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» : тез. докл. – М., 2009. – С. 263-264.

20. Фармакоэпидемиологическое исследование тактики ведения больных язвенной болезнью в лечебно-профилактических учреждениях Курской области / А.А. Степченко, Н.Н. Прибылова, Н.Г. Филиппенко и др. // Актуальные вопросы фармакологии и фармации : сб. тр. межвуз. конф., посвящ. памяти проф. В.В. Пичугина и 75-летию КГМУ. – Курск: Изд-во КГМУ, 2009. – С. 325-326.

21. Степченко, А.А. Взаимосвязь психологического статуса больных язвенной болезнью и тяжести течения заболевания / А.А. Степченко // IV нацио-

нальный конгресс терапевтов (XX съезд российских терапевтов) : сб. материалов. – М., 2009. – С. 241.

22. Степченко, А.А. Оценка качества жизни больных язвенной болезнью / А.А. Степченко // IV национальный конгресс терапевтов (XX съезд российских терапевтов) : сб. материалов. – М., 2009. – С. 241-242.

23. Степченко А.А. Акцентуация свойств темперамента у больных язвенной болезнью / А.А. Степченко и др. // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2009. – № 25, Ч. II. – С. 376.

24. Степченко, А.А. Оценка показателей качества жизни как условие повышения эффективности противоязвенной терапии / А.А.Степченко, Н.Н. Прибылова, Н.Г. Филиппенко // Сб. материалов XVII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» : тез. докл. – М., 2010. – С. 260.

25. Возможности индивидуализации терапии омепразолом больных язвенной болезнью / А.А. Степченко, Н.Г. Филиппенко, Н.Н. Прибылова и др. // Казанская наука. – 2010. – № 1. – С. 342-344.

26. Принципы и тактика эффективности и безопасности фармакотерапии заболеваний пищеварительной системы / Н.Н. Прибылова, Т.А. Барбашина, А.А. Степченко и др. // Сборник программ элективных курсов для студентов КГМУ. – Курск, 2004. – С. 510-518.

27. Безносков, Н.С. Диагностика и терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта : учеб. пособие для участковых терапевтов и врачей общей практики / Н.С. Безносков, Е.Г. Кузьмина, А.А. Степченко. – Курск: Изд-во КГМУ, 2009. – 140 с.

28. Analysis of common transforming growth factor beta-1 gene polymorphisms in gastric and duodenal ulcer disease: Pilot study / A.V. Polonikov, V.P. Ivanov, A.A. Stepchenko at al. // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 555-564.

29. Степченко, А.А. Частота выявления *Helicobacter pylori* слизистой оболочки в зависимости от особенностей клинико-эндоскопической картины язвенной болезни / А.А. Степченко // Вестн. Волгоград. гос. мед. ун-та. – 2008. – № 3. – С. 81-84.

30. Степченко, А.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А.А. Степченко // Рос. мед.-биол. вестн. им. Акад. И. П. Павлова. – 2009. – № 1. – С. 39-46.

31. Влияние трех точковых мутаций в промоторе гена TNF- $\alpha$  на клинические проявления и осложнения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А.В. Полоников, В.П. Иванов, А.А. Степченко и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2009. – № 1. – С. 8-11.

32. Степченко, А.А. Психофизиологические факторы у больных язвенной болезнью / А.А. Степченко // Вестн. новых мед. технологий. – 2009. – № 2. – С. 87-88.

33. Степченко, А.А. Взаимосвязь фенотипа окисления, определенного по препарату-маркеру с выраженностью клинического эффекта омепразола у больных язвенной болезнью / А.А. Степченко // Клин. фармакология и терапия. – 2009. – № 6. – С. 49-50.

34. Степченко, А.А. Фармакоэкономический анализ затрато-эффективности схем антихеликобактерной терапии при язвенной болезни / А.А. Степченко // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 129.

35. Прибылова, Н.Н. Противовоспалительная цитокинемия как фактор защиты при язвенной болезни, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* / Н.Н. Прибылова, А.А. Степченко // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 124.

36. Степченко А.А. Цитокиновый профиль у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* / А.А. Степченко // Рос. аллергол. журн. – 2009. – № 3. – С. 392.

37. Избранные вопросы внутренней патологии : учеб. для участковых терапевтов и врачей общей практики / Л.И. Князева, И.И. Горяйнов, А.А. Степченко и др.; под ред. Л.И. Князевой. – Курск: Изд-во КГМУ, 2009. – 524 с.

38. Степченко, А. А. Цитокиновый профиль у больных язвенной болезнью в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма / А.А. Степченко, Н.Н. Прибылова, Н.Г. Филиппенко // Междунар. журн. по иммунореабилитации. – 2010. – Т. 12, № 2. – С.156.

39. Эффективность персонализированной фармакотерапии больных язвенной болезнью в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма / А.А. Степченко, Н.Н. Прибылова, Н.Г. Филиппенко и др. / Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2010. – № 2. – С. 131-137.

40. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* / А.А. Степченко, Н.Г. Филиппенко,

Н.Н. Прибылова, С.В. Поветкин // Курский науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». – Курск, 2010. – № 3. – С. 134-139.

41. Степченко, А.А. Иммунные нарушения у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами *Helicobacter pylori* / А.А. Степченко // Вестн. новых мед. технологий. – 2010. – № 4. – С. 77-82.

42. Сравнительная эффективность персонализированной в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма фармакотерапии больных язвенной болезнью и схем с использованием моноизомера омепразола – эзомепразола / А.А. Степченко, Н.Н. Прибылова, Н.Г. Филиппенко, С.В. Поветкин // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 8. – С. 75-81.

43. Фармакоэкономическая эффективность генериков омепразола в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А.А. Степченко, Н.Г. Филиппенко, Н.Н. Прибылова и др. // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С. 135-138.

## ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ДИ – доверительный интервал

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота.

ДПК - двенадцатиперстная кишка.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкины

ИЛ-1 $\beta$  – интерлейкин - 1 бета

ИЛ-4 – интерлейкин - 2

ИЛ-4 – интерлейкин - 4

ИЛ-8 – интерлейкин – 8

ИНФ- $\gamma$  – интерферон -  $\gamma$

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИФА - иммуноферментный анализ.

КЖ – качество жизни.

КЛР – коэффициент логистической регрессии.

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

ЛС – лекарственные средства

МЦИКЖ – Международный центр исследования качества жизни

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты



ОР – относительный риск  
ОШ – отношения шансов  
ПЦР - полимеразная цепная реакция.  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
ТАСТ – тест акцентуации свойств темперамента  
ФГДС - фиброгастродуоденоскопия  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей - альфа  
ЯБ - язвенная болезнь.  
ЯБДПК - язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.  
ЯБЖ - язвенная болезнь желудка  
С – коэффициент сопряженности Пирсона.  
F – критерий F  
GSRS – опросник Gastrointestinal Symptom Rating Scale  
H – критерий Крускала -Уоллиса  
RR – относительный риск  
T – критерий Манна-Уитни  
HP - Helicobacter pylori

**Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии**  
**[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)**