

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.65]-036.8:615.015

В.В. Кульчицький

Ефективність лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу, яке проведене з урахуванням конкуренції ліків у системі цитохрому P-450

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Мета – провести аналіз ефективності лікування артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет 2-го типу, враховуючи міжмедикаментозну конкуренцію за системою цитохрому P-450.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 32 пацієнти з артеріальною гіпертензією і цукровим діабетом 2-го типу, яким призначалися антигіпертензивні та протидіабетичні препарати з урахуванням їх конкурентної взаємодії за системою цитохрому P-450.

Результати. На підставі проведеного аналізу лікування артеріальної гіпертензії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, яке проведене з урахуванням конкуренції ліків за системою цитохрому P-450, встановлено, що у 24 (75%) із 32 пацієнтів основної групи досягнуто цільових рівнів артеріального тиску.

Висновки. Лікування гіпертензії при цукровому діабеті 2-го типу з урахуванням взаємодії препаратів за ізоферментами цитохрому P-450 з високою достовірністю є ефективнішим за терапію артеріальної гіпертензії без урахування такої взаємодії.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, артеріальна гіпертензія, цитохром P-450.

Вступ

Останнім часом все більше уваги приділяється проблемі взаємодії медикаментів, пов'язаній з метаболізмом ліків у печінці, за умови їх одночасного або послідовного прийому хворим. Комплексне лікування захворювання сьогодні є вимушеною стратегією, оскільки монотерапія більшості відомих захворювань виявляється неефективною. Особливо це стосується цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. При ЦД 2-го типу для корекції глікемії широко застосовуються пероральні гіпоглікемічні засоби, які можуть взаємодіяти з іншими лікарськими засобами [1, 3]. Від цієї взаємодії часто залежить ефективність дії препарату. Тому дуже важливо при виборі оптимальної гіпоглікемічної терапії враховувати механізм дії та лікарську взаємодію препаратів. Метаболізм медикаментів відбувається за участю системи цитохрому P-450. На сьогоднішній день встановлено, що серед майже 140–150 ізоферментів комплексу P-450, зосередженого у гладкому ендоплазматичному ретикулі гепатоцитів, у метаболізмі медикаментів беруть участь головним чином такі шість: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, які забезпечують біотрансформацію ліків через окислення. Відповідно, препарати, які індукують ізоферменти цитохрому P-450, прискорюють метаболізм лікарських засобів, які є його субстратами, і, таким чином, зменшують ефективність дії даних препаратів. Водночас, інгібітори ізоферменту підвищують концентрацію препаратів-субстратів у плазмі крові та подовжують час їх виведення з організму. Це забезпечує посилення лікувального ефекту препарату. Препарати, що є субстратами ізоферменту цитохрому P-450, можуть

конкурувати між собою при одночасному призначенні. За рахунок цього може пригнічуватися метаболізм препаратів і підвищуватися їх лікувальна дія [2, 5].

Міжмедикаментозна конкуренція в системі цитохрому P-450 може бути причиною неефективності корекції артеріального тиску (АТ) у хворих на ЦД 2-го типу. Тому нами проведено дослідження з метою вивчення цього питання.

Мета роботи – вивчити ефективність лікування артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих на ЦД 2-го типу, яке проведене з урахуванням міжмедикаментозної конкуренції в системі цитохрому P-450.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 32 пацієнти з АГ та ЦД 2-го типу, які лікувалися в 1-му та 2-му терапевтичному відділеннях Комунальної клінічної лікарні швидкої допомоги м. Львова у період 2015–2017 рр. віком від 44 до 76 років. З них було 15 чоловіків і 17 жінок. Середній вік обстежуваних пацієнтів становив 63,3 року. Контрольну групу становили 74 особи з ЦД 2-го типу і АГ, які лікувалися без урахування міжмедикаментозної конкуренції за системою цитохрому P-450. Основна і контрольна дослідні групи були однакові за віковим та гендерним складом. За тривалістю ЦД пацієнти основної групи були поділені таким чином: з тривалістю ЦД до 5 років – 4 хворі, 5–10 років – 13, 10–20 років – 13, понад 20 років – 2 особи. Середня тривалість ЦД становила 8,6 року. Інсулінотерапія застосовувалася у 12 пацієнтів, бігуаніди – у 14, препарати сульфонілсечовини – 6. Пацієнти отримували антигіпертензивні препарати, які не конкурували з препаратами для корекції глікемії.

Критерієм призначення препаратів була відсутність їх взаємодії через ізоферменти цитохрому Р-450 [2]. Зокрема, пацієнти, які приймали інсулін (метаболізм через СYP1A2), отримували сартаніту діуретини (метаболізм через СYP2C9), пацієнти, які приймали похідні сульфонілсечовини (метаболізм через СYP2C9), отримували інгібітори АПФ (метаболізм через СYP2D6) та антагоністи кальцію (СYP3A4,5,7). Оскільки бігуаніди не метаболізують у печінці, вони застосовувалися із сартанами та інгібіторами АПФ незалежно від метаболізму останніх.

Артеріальний тиск фіксувався двічі на день (зранку і ввечері). Ефективність лікування оцінювалася на підставі досягнутого цільового АТ. Згідно з Європейськими рекомендаціями з профілактики серцево-судинних захворювань ВООЗ (2013 р.), терапевтичною метою є досягнення рівня систолічного артеріального тиску (САТ) <140 мм рт. ст. і досягнення рівня діастолічного артеріального тиску (ДАТ) <85 мм рт. ст.

[6]. Розрахунки отриманих результатів здійснювалися на персональному комп'ютері за допомогою табличної програми розрахунку даних Microsoft Office Excel 2003 і програми Statistica for Windows V.6 (Stat Soft). Оцінка даних проводилася за критерієм хі-квадрат. Статистично вірогідною вважалася різниця $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що у 24 (75%) із 32 пацієнтів основної групи було досягнуто цільових рівнів АТ. У контрольній групі цільового АТ досягнуто у 33 із 74 (48,6% групи контролю). Отримані результати наведено в таблиці 1.

Достовірність різниці показників обчислено за критерієм хі-квадрат ($p < 0,05$) – дані достовірні.

Нами вивчаємо досягнення цільових рівнів АТ залежно від тривалості ЦД 2-го типу (табл. 2).

Таблиця 1

Досягнення цільових рівнів артеріального тиску в пацієнтів основної та контрольної груп

Група пацієнтів	Загальна кількість	Абс. кількість досягнутого цільового АТ	% досягнутого цільового АТ
Основна	33	24	75,0
Контрольна	74	33	48,6

Таблиця 2

Досягнення цільових рівнів артеріального тиску відповідно до тривалості цукрового діабету 2-го типу

Тривалість ЦД, років	Абс. кількість пацієнтів в основній групі	Абс. кількість пацієнтів у контрольній групі	Досягнутий цільовий АТ в основній групі	Досягнутий цільовий АТ у контрольній групі	% досягнутого цільового АТ в основній групі	% досягнутого цільового АТ у контрольній групі
До 5	4	12	4	8	100	66,6
5–10	13	24	10	15	76,9	60,0
10–20	13	26	9	12	69,2	52,0
Понад 20	2	12	1	5	50,0	35,7

За даними таблиці 2, у пацієнтів основної групи залежно від тривалості ЦД 2-го типу досягнуто цільових показників АТ: із тривалістю ЦД до 5 років – у 100% осіб, 5–10 років – 76,9%, 10–20 років – 69,2%, понад 20 років – у 50% пацієнтів. Достовірність різниці показників між основною та контрольною групами становила $p < 0,05$ – дані достовірні.

Висновки

Лікування АГ при ЦД 2-го типу, проведене з урахуванням взаємодії препаратів у системі цитохрому Р-450, є достовірно ефективнішим за терапію без урахування такої взаємодії. У 24 (75%) із 32 пацієнтів,

які лікувалися таким чином, достовірно досягнуто цільових значень АТ.

Ефективність лікування АГ при ЦД 2-го типу залежить від тривалості захворювання на ЦД. Найкращі показники лікування АГ виявлено в пацієнтів із найменшою тривалістю ЦД і навпаки (до 5 років – у 100% осіб, 5–10 років – 76,9%, 10–20 років – 69,2%, понад 20 років – у 50% пацієнтів).

Перспективи подальших досліджень

Для оптимізації корекції АТ у пацієнтів із ЦД 2-го типу слід призначати антигіпертензивні препарати, які не конкурують із протидіабетичними препаратами в печінці.

Література

1. Артеріальна гіпертензія : оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах : додаток до наказу МОЗ України від 24.05.2012 р. № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html. – Назва з екрана.
2. Режим доступу : <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>.
3. Сіренко Ю. М. Цільовий рівень АТ при цукровому діабеті 2-го типу: оцінка наукових доказів / Ю. М. Сіренко // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 5 (25). – С. 46–50.
4. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus / William Cushman, W. Gregory [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1575–1585.
5. JA review of renal, cardiovascular and mortality endpoints in antihypertensive trials in diabetic patients / J. A. García-Donaire, J. Segura, C. Cerezo [et al.] // Blood Pressure. – 2011. – Vol. 20. – P. 322–334.
6. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31. – P. 1925–1938.

Дата надходження рукопису до редакції: 21.03.2017 р.

Эффективность лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа, которое проведено с учетом конкуренции лекарств в системе цитохрома P-450

В.В. Кульчицкий

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Цель – изучить эффективность лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа, учитывая межлекарственную конкуренцию в системе цитохрома P-450.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 32 пациента с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа, которым назначались антигипертензивные и противодиабетические препараты на основе их конкурентного взаимодействия по системе цитохрома P-450.

Результаты. На основании лечения артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, которое проведено с учетом конкуренции лекарств по системе цитохрома P-450, установлено, что у 24 (75%) из 32 пациентов основной группы достигнуты целевые уровни артериального давления.

Выводы. Лечение гипертензии при сахарном диабете 2-го типа с учетом взаимодействия препаратов с изоферментами цитохрома P-450 достоверно эффективнее, чем терапия артериальной гипертензии без учета такого взаимодействия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, цитохром P-450.

The effectiveness of the treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes conducted on the basis of competition drugs in the system of cytochrome P-450

V.V. Kulchytskyi

Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Purpose – to study of effectiveness of treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes conducted based on their competitive interactions in the system of cytochrome P-450.

Materials and methods. In the study participated 32 patients with hypertension and type 2 diabetes, which meant antihypertensive and anti-diabetic drugs based on their competitive interactions in the system of cytochrome P-450.

Results. Based on the analysis of the treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes, accomplished on the basis of competition drug cytochrome system 450, found that 24 patients of the main group (75%) achieved target levels of blood pressure.

Conclusions. Treatment of hypertension with type 2 diabetes conducted based on the interaction of drugs isoenzymes of cytochrome P-450 is a high certainty effective than treatment of hypertension, conducted without regard to such interaction.

Key words: type 2 diabetes, hypertension, cytochrome P-450.

Відомості про автора

Кульчицкий Василь Володимирович – магістр медицини, аспірант кафедри терапії та медичної діагностики № 1 факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна.