

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.65)-036.8:615.015.23

DOI 10.11603/2415-8798.2017.3.8089

©В. І. Вдовиченко, В. В. Кульчицький

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВПЛИВ КОНКУРЕНЦІЇ ПРЕПАРАТІВ НА ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Резюме. Питання впливу конкуренції ліків на ефективність лікування артеріальної гіпертензії (АГ) при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу є дуже актуальним і потребує поглибленого вивчення. Досі не встановлено, як призначення ліків з урахуванням їх конкуренції у печінці вплине на досягнення цільового АТ у хворих на ЦД 2 типу. Це і послугувало провести дослідження.

Мета дослідження – покращити лікування артеріальної гіпертензії, досягнення цільового артеріального тиску в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали і методи. Основну групу склали 35 пацієнтів із артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, які лікувалися в 1 та 2 терапевтичному відділеннях Комунальної клінічної лікарні швидкої допомоги м. Львова. Пацієнтам призначали антигіпертензивні препарати, які не конкурували з препаратами для корекції глікемії. Критерієм призначення препаратів була відсутність їх взаємодії через ізоферменти цитохрому Р-450. Хворим призначали антигіпертензивні препарати, що не конкурували з препаратами для корекції глікемії. Відсутність взаємодії препаратів у системі цитохрому Р-450 в основній групі звірялася з Р-450 Drug Interaction Table Flockhart Table, що розроблена як навчальний і довідковий інструмент для лікарів та дослідників, зацікавлених у взаємодії препаратів, яка є результатом конкуренції або впливу на систему цитохрому Р-450 людини та містить списки препаратів з індикацією ступеня їх впливу на специфічні ізоферменти цитохрому Р-450.

Результати досліджень та їх обговорення. Контрольну групу склали 74 особи з ЦД 2 типу і АГ, яких лікували без урахування міжмедикаментозної конкуренції за системою цитохрому Р-450. У 26 із 35 (75 %) пацієнтів основної групи, що лікувалися з урахуванням міжмедикаментозної взаємодії по Сур-450, досягнуто цільового АТ. У контрольній групі, яка приймала препарати без урахування такої взаємодії, цільового АТ досягнуто лише у 33 (48,6 %). Встановлено, що лікування АГ при ЦД 2 типу, яке проведене з урахуванням взаємодії препаратів у системі цитохрому Р-450, є достовірно ефективнішим, ніж терапія без урахування такої взаємодії.

Висновки. Для оптимізації корекції АТ у пацієнтів із ЦД 2 типу необхідно призначати антигіпертензивні препарати, які не конкурують з протидіабетичними препаратами у печінці.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу; артеріальна гіпертензія; конкуренція медикаментів; цитохром Р-450.

ВСТУП Одним із найпоширеніших захворювань, що ускладнюють перебіг цукрового діабету (ЦД), є артеріальна гіпертензія (АГ), яка зустрічається приблизно у половини хворих на ЦД [1]. Якщо взяти окремо ЦД 2 типу, то у 80 % людей з цієї хворобою є підвищення артеріального тиску [2]. Крім того, артеріальна гіпертензія може слугувати причиною погіршення прогнозу, зокрема раптової смерті, зменшення тривалості життя, підвищення частоти інвалідизації [3]. Більшість пацієнтів із супутніми захворюваннями для лікування застосовує велику кількість препаратів, кожен з яких має свої фармакокінетику та фармадинамику, що детермінує зміни в ефективності дії, потенціювання або гальмування ефекту того чи іншого препарату [4]. Біотрансформація ліків у печінці здійснюється за допомогою системи цитохрому Р-450. Вивчення процесів біотрансформації ліків у печінці та їх міжмедикаментозної взаємодії дозволяє обрати ті лікарські препарати, комбінація яких буде максимально ефективною для пацієнта [5]. Тому питання конкурентної взаємодії ліків у печінці є дуже актуальним і потребує поглибленого вивчення й впровадження результатів досліджень у клінічну практику для оптимізації лікування.

Метою дослідження було покращити лікування артеріальної гіпертензії, досягнення цільового артеріального тиску в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Було обстежено 35 пацієнтів (основна група) з АГ та ЦД 2 типу, які лікувалися в 1 та 2 терапевтичному відділеннях комунальної клінічної лікарні швидкої допомоги м. Львова у період з 2016 до 2017 р. у віці від 44 до 76 років. З них чоловіків було 15, а жінок – 17. Середній вік обстежуваних пацієнтів становив 63,3 року. Критеріями включення були наявність у пацієнта верифікованого цукрового діабету 2 типу на підставі скарг, даних анамнезу хвороби, клінічної картини, лабораторних та інструментальних даних дослідження, консультації ендокринолога, наявність у пацієнта стійкої артеріальної гіпертензії, підтвердженої на підставі скарг, даних анамнезу хвороби, клінічної картини захворювання, даних щоденного вимірювання АТ, згоди пацієнта на участь у дослідженні. Середня тривалість ЦД становила (8,6±2,1) року (табл. 1).

Критеріями виключення з дослідження були вірусний гепатит В або С, вживання етанолу в гепатотоксичних дозах (30–40 г етанолу в день), медикаментозне уражен-

Таблиця 1. Поділ пацієнтів основної групи згідно з тривалістю ЦД 2 типу

Тривалість ЦД 2 типу (роки)	Кількість пацієнтів	% субвибірки основної групи (n=35)
До 5	4	11,43
5–10	16	45,71
10–20	13	37,14
Більше 20	2	5,71

ня печінки, хвороба Вільсона–Коновалова, діабетична нефропатія 3–4 стадій. Контрольну групу становили 74 особи з ЦД 2 типу і АГ, які лікувалися без урахування міжмедикаментозної конкуренції за системою цитохрому Р-450 (табл. 2).

Артеріальний тиск фіксували 2 рази на день (зранку і ввечері). Ефективність лікування оцінювали на підставі досягнутого цільового артеріального тиску. Згідно з Європейськими рекомендаціями із профілактики серцево-судинних захворювань ВООЗ, терапевтичною метою було досягнення рівня систолічного артеріального тиску (САТ) < 140 мм рт. ст. і досягнення рівня діастолічного артеріального тиску (ДАТ) < 90 мм рт. ст.

Пацієнтів основної групи поділили на 3 підгрупи, залежно від цукрознижувальних препаратів, що вони приймали (табл. 3).

Пацієнтам призначали антигіпертензивні препарати, які не конкурували з препаратами для корекції глікемії. Критерієм призначення препаратів була відсутність їх взаємодії через ізоферменти цитохрому Р-450. Хворим призначали антигіпертензивні препарати, що не конкурували з препаратами для корекції глікемії. Відсутність взаємодії препаратів у системі цитохрому Р-450 в основній групі звірялася з Р-450 Drug Interaction Table Flockhart Table, що розроблена як навчальний і довідковий інструмент для лікарів та дослідників, зацікавлених у взаємодії препаратів, яка є результатом конкуренції або впливу на систему цитохрому Р-450 людини та містить списки препаратів з індикацією ступеня їх впливу на специфічні ізоферменти цитохрому Р-450 [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтам, яких лікували похідним сульфонілсечовини глібенкламідом (метаболізм через СYP2C9) та метформіном на фоні застосування діуретика індапаміду в дозі 2,5 мг вранці один раз на добу та розувастатину в дозі

10 мг в обід один раз на добу, призначено вранці раміприл у дозі 5 мг (метаболізм через СYP3A4) з урахуванням відсутності їх взаємодії шляхом порівняння з Р-450 Drug Interaction Table Flockhart Table. Контрольну групу склали 23 особи з ЦД 2 типу й АГ, які приймали валсартан – 80 мг та індапамід – 10 мг 1 раз на добу. Цільових значень АТ досягнуто у 7 із 10 (70 %) основної групи.

Пацієнтам, яких лікували препаратами інсуліну (метаболізм через СYP1A2) на фоні застосування діуретика індапаміду (метаболізм через СYP3A4) в дозі 2,5 мг вранці один раз на добу та розувастатину в дозі 10 мг в обід один раз на добу, призначено ввечері – 1 таблетку валсартану в дозі 80 мг (метаболізм через СYP2C9). Контрольну групу становили 24 особи з ЦД 2 типу і АГ, яких лікували без урахування міжмедикаментозної конкуренції за системою цитохрому Р-450 та приймали верапаміл та раміприл 10 мг 1 раз на добу. Цільових значень АТ досягнуто у 9 із 12 (75 %) основної групи.

Оскільки бігуаніди не метаболізують через систему цитохрому Р-450 у печінці, їх призначали із сартанами та інгібіторами АПФ незалежно від метаболізму останніх. Пацієнтам, лікованих метформіном (метаболізм через нирки) на фоні розувастатину в дозі 10 мг в обід один раз на добу, призначено ввечері 1 таблетку валсартану в дозі 80 мг (метаболізм через СYP2C9) та лерканідипін (метаболізм через СYP3A4) 10 мг 1 раз на добу ввечері. Контрольну групу склали 18 осіб з ЦД 2 типу і АГ, які приймали раміприл – 10 мг (метаболізм через СYP3A4) та індапамід (метаболізм через СYP3A4) – 10 мг 1 раз на добу. Цільових значень АТ досягнуто у 10 із 13 (76,9 %).

Встановлено, що у 26 із 35 пацієнтів основної групи (74 %) було досягнуто цільових рівнів АТ. У контрольній групі цільового АТ досягнуто у 33 із 74 (48,6 %, табл. 4).

Достовірність різниці показників, обчислена за критерієм χ^2 -квдрат ($p < 0,05$) – дані достовірні.

Таблиця 2. Тривалість ЦД 2 типу в пацієнтів контрольної групи

Тривалість ЦД 2 типу (роки)	Кількість осіб	% субвибірці контрольної групи (n=74)
До 5	12	16,2
5–10	25	33,78
10–20	23	31
Більше 20	14	18,9

Таблиця 3. Цукрознижувальні препарати, які приймали пацієнти основної групи

Лікування ЦД	Кількість пацієнтів	% субвибірці основної групи (n=35)
Інсуліни	12	34,29
Бігуаніди	13	37,14
Препарати сульфонілсечовини	10	28,57

Таблиця 4. Досягнення цільових рівнів артеріального тиску в пацієнтів основної і контрольної груп

Група пацієнтів	Загальна кількість	Кількість хворих із досягнутим цільовим АТ	Частота досягнення цільового АТ у субвибірці (%)
Основна	35	26	74
Контрольна	74	33	44,6

ВИСНОВКИ 1. Лікування АГ при ЦД 2 типу, яке проведене з урахуванням взаємодії препаратів у системі цитохрому Р-450, є достовірно ефективнішим, ніж терапія без урахування такої взаємодії.

Для оптимізації корекції АТ у пацієнтів із ЦД 2 типу необхідно призначати антигіпертензивні препарати, які не

конкурують з протидіабетичними препаратами у печінці.

Перспективи подальших досліджень Перспективним є подальше дослідження шляхів оптимізації лікування пацієнтів із гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу з урахуванням фармакодинаміки та можливої конкуренції ліків у печінці.

Відповідність етичним стандартам Дослідження пацієнтів проведено відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 р., переглянутої та доповненої у 2002 р., директив

Національного Комітету з етики наукових досліджень. Від усіх учасників одержано інформаційну згоду і вжито усі заходи щодо забезпечення анонімності пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014 // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, Suppl. 1. – P. 14–80.
2. Belpaire F. M. Cytochrome P450: genetic polymorphism and drug interactions / F. M. Belpaire, M. G. Bogaert // *Acta Clinica Belgica*. – 1996. – Vol. 51. – P. 254–260.
3. Cupp M. J. Cytochrome P450: new nomenclature and clinical implications / M. J. Cupp, T. S. Tracy // *Am. Fam. Physician*. – 1998. – Vol. 57. – P. 107–116.
4. Department of Medicine Clinical Pharmacology P450 Drug Interaction Table Flockhart Table™. Substrates. Електронний ресурс. Режим доступу. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/~rddis/main-table/>.
5. A 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. The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. / L. S. Goodman, L. E. Limbird, P. B. Milloff [et al.] editors / New York: McGraw-Hill; 1996. – P. 12–16.

7. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S. E. Inzucchi, R. M. Bergenstal, J. B. Buse [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35. – P. 1–16.

8. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *Eur. Heart J*. – 2012. – Vol. 33 (13). – P. 1635–1701.

Отримано 03.07.17

©V. I. Vdovichenko V. V. Kulchytskyi

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

THE INFLUENCE OF COMPETITION DRUGS FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Summary. The question of the effect of drug competition on the effectiveness of treatment of arterial hypertension (AH) in type 2 diabetes mellitus (DM) is very urgent and requires in-depth study. Until now, it has not been established how the prescription of drugs, taking into account their competition in the liver, will affect the achievement of target blood pressure in patients with type 2 diabetes. This was the reason for the study.

The aim of the study – to improve the achievement of target blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and Methods. The main group consisted of 35 patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus who received treatment at the Therapeutic Departments of the Lviv Municipal Emergency Hospital No. 1 and No. 2.

Results and Discussion. The control group consisted of 74 people with type 2 diabetes and hypertension who were treated without taking into account inter-drug competition in the cytochrome P-450 system. In 26 among 35 (74 %) patients in the main group treated with medicament mediated by Cyp-450, the target blood pressure was achieved. In the control group, taking drugs without taking this interaction into account, the target blood pressure was achieved only in 33 patients (44.6 %). It has been established that the treatment of hypertension with type 2 diabetes, conducted taking into account the interaction of drugs in the cytochrome P-450 system, is significantly more effective than therapy without taking this interaction into account.

Conclusions. To optimize the correction of blood pressure in patients with type 2 diabetes, it is necessary to prescribe antihypertensive drugs that do not compete with hypoglycemic drugs in the liver.

Key words: diabetes mellitus type 2; arterial hypertension; competition of medicines; cytochrome P-450.

©В. И. Вдовиченко, В. В. Кульчицкий

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

ВЛИЯНИЕ КОНКУРЕНЦИИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Резюме. Вопрос влияния конкуренции лекарств на эффективность лечения артериальной гипертензии (АГ) при сахарном диабете (СД) 2 типа является очень актуальным и требует углубленного изучения. До сих пор не установлено, как назначение лекарств с учетом их конкуренции в печени повлияет на достижение целевого АД у больных СД 2 типа. Это и послужило провести исследование.

Цель исследования – улучшить лечение артериальной гипертензии, достижение целевого артериального давления в пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. Основную группу составили 35 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа, получавших лечение в 1 и 2 терапевтическом отделениях коммунальной клинической больницы скорой помощи Львова. Пациентам назначали антигипертензивные препараты, которые не конкурировали с препаратами для коррекции гликемии. Критерием назначения препаратов было отсутствие их взаимодействия через изоферменты цитохрома P-450. Больным назначали антигипертензивные препараты, которые не конкурировали с препаратами для коррекции гликемии.

Отсутствие взаимодействия препаратов в системе цитохрома P-450 в основной группе сверялась с P-450 Drug Interaction Table Flockhart Table, разработанная как учебный и справочный инструмент для врачей и исследователей, заинтересованных во взаимодействии препаратов, которая является результатом конкуренции или влияния на систему цитохрома P-450 человека и содержит списки препаратов с индикацией степени их влияния на специфические изоферменты цитохрома P-450.

Результаты исследований и их обсуждение. Контрольную группу составили 74 больных СД 2 типа и АГ, которые лечились без учета междумедикаментозной конкуренции по системе цитохрома P-450. У 26 из 35 (74 %) пациентов основной группы, лечившихся с учетом междумедикаментозного взаимодействия по Сур-450, достигнуто целевое АД. В контрольной группе, принимавшей препараты без учета такого взаимодействия, целевое АД достигнуто только у 33 пациентов (44,6 %). Установлено, что лечения АГ при СД 2 типа, проведенное с учетом взаимодействия препаратов в системе цитохрома P-450, является достоверно более эффективным, чем терапия без учета такого взаимодействия.

Выводы. Для оптимизации коррекции АД у пациентов с СД 2 типа необходимо назначать антигипертензивные препараты, которые не конкурируют с гипогликемическими препаратами в печени.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; артериальная гипертензия; конкуренция медикаментов; цитохром P-450.