В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.379-008.64-085.8

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ЭНДОРФИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР МОЗГА КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

Н. В. Рогова

Кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолГМУ

Емкость ферментных систем печени, таких как изоферменты цитохрома P-450, является главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику препаратов, их межлекарственное взаимодействие и развитие нежелательных лекарственных реакций. Изофермент CYP3A4 участвует в метаболизме примерно 50 % средств, используемых в клинике для лечения больных с сахарным диабетом типа 2 (СД 2). ТЭС-терапия достоверно повышает активность изофермента CYP3A4 у больных СД 2, что позволяет влиять на фармакокинетику лекарственных средств, предупреждать и лечить нежелательные лекарственные реакции.

Ключевые слова: сахарный диабет, ТЭС-терапия, CYP3A4, лечение нежелательных лекарственных реакций.

TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION OF THE BRAIN ENDORPHYNERGIC STRUCTURES AS A METHOD PREVENTION AND TREATMENT FOR OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES

N. V. Rogova

Capacity of hepatic enzyme systems, such as isoenzymes of the cytochrome P-450, known as the CYPs is considered to be the main limitation factor for the pharmacokinetics of drugs, their drug-drug interactions and development of adverse drug reactions. The CYP 3A4 isoenzyme is involved in metabolism of about 50 % of drugs clinically used in treatment of patients with type II diabetes. TES-therapy is proved to boost the CYP 3A4 isoenzyme activity in patients with type II diabetes. This will enable to influence the pharmacokinetics of drugs, prevent and treat undesirable drug reactions.

Key words: Diabetes mellitus, TES-therapy, CYP3A4, treatment of adverse drug reactions.

В клинической практике врачу-эндокринологу часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда пациенту с сахарным диабетом (СД) необходимо назначать одновременно несколько лекарственных средств (ЛС). Это вызвано, как правило, необходимостью лечения осложнений СД, а также недостаточной эффективностью или безопасностью монотерапии. Важно помнить, что ЛС могут взаимодействовать между собой и это взаимодействие может приводить к снижению эффективности фармакотерапии (так называемое нерациональное комбинирование ЛС). В некоторых случаях это могут быть потенциально опасные комбинации ЛС. В их основе лежат взаимодействия ЛС, приводящие к снижению безопасности фармакотерапии. По данным разных авторов, 17—23 % назначаемых врачами комбинаций ЛС являются потенциально опасными. Лишь у 6—8 % больных, получающих потенциаль-

но опасные комбинации ЛС, развиваются нежелательные лекарственные реакции. В то же время, по статистическим данным, только в США от нежелательных лекарственных реакций ежегодно умирает 160000 больных, причинами смерти трети из них являются взаимодействия ЛС, связанные с применением потенциально опасных комбинаций ЛС [5, 7].

Частота развития нежелательных лекарственных реакций и их тяжесть зависят от многих факторов, к числу которых относятся, например, пожилой возраст пациента, фармакокинетические характеристики ЛС, длительность их применения, межлекарственное взаимодействие при биотрансформации в печени. Емкость ферментных систем печени является главным лимитирующим фактором, определяющим фармакокинетику препаратов, активность элиминации ЛС, результат их межлекарственного взаимодействия при биотрансфор-

мации и риск развития нежелательных лекарственных реакций. Нарушение функции печени сопровождается увеличением риска лекарственных осложнений. ЛС могут влиять на активность ферментных систем печени. Ингибирование ферментов метаболизма ЛС приводит к повышению концентрации в крови ЛС — субстратов ферментов и увеличению их периода полувыведения ($T_{1/2}$), что может стать причиной развития нежелательных лекарственных реакций. При развитии нежелательных лекарственных реакций очень важно иметь возможность существенно ускорять элиминацию ЛС, ставших причиной данного состояния [1, 2, 3].

Изучение активности ферментных систем печени является важной задачей клинической фармакологии для прогнозирования риска развития лекарственных осложнений, разработки методов профилактики и коррекции нежелательных лекарственных реакций. Мы предположили, что использование немедикаментозного метода ТЭС-терапии для лечения побочных эффектов лекарственных средств может иметь преимущества в данной клинической ситуации и позволит оптимизировать терапию. ТЭС-терапия — это неинвазивная избирательная транскраниальная электростимуляция эндорфинергических структур мозга (защитных механизмов мозга). В экспериментах показано стабилизирующее влияние ТЭС-терапии на мембраны гепатоцитов [5], при чем гепатопротекторные эффекты ТЭС-терапии превосходили эффекты эссенциале [5]. ТЭС-терапия значительно улучшала показатели внутрипеченочной гемодинамики у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени [6]. Все это послужило предпосылкой к изучению в клинике нашей кафедры влияния ТЭС-терапии на активность ферментных систем печени. Так как изоферменты цитохрома P-450 семейства IIIA метаболизируют более 120 известных лекарств, а изофермент CYP3A4 участвует в метаболизме примерно 50 % лекарств, использующихся в клинике для лечения больных с СД 2, мы, прежде всего, выбрали для изучения активность данного изофермента.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние ТЭС-терапии на активность изофермента CYP3A4 у больных СД 2 в условиях конкурентного и неконкурентного ингибирования как метода возможной профилактики и лечения нежелательных лекарственных реакций.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены пациенты с СД 2 (диагностированным на основании критериев Всемирной организации здравоохранения, 1999 г.), с сопутствующей гипертонической болезнью III, со степенью артериальной гипертензией 1 риск 4 (диагностируемой на основании национальных рекомендаций, 2004 г.), с развившимся жировым гепатозом (диагностируемым на основании рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации [AGA, 19.05.02] и Амери-

канской ассоциации по изучению болезней печени [AASLD, 24.05.02]) и с хроническим пиелонефритом (латентным течением и обострением, который диагностировали на основании клинических рекомендаций, 2007 г.) после подписания информированного согласия. Все пациенты при включении в исследование были разделены на две группы: 1-я группа — с латентным течением хронического пиелонефрита (41 пациент), 2-я группа — с обострением хронического пиелонефрита (20 пациентов).

Всем больным после включения в исследование отменяли препараты, оказывающие влияние на функциональное состояние системы цитохрома P-450, CYP3A4 на срок, соответствующий 5 периодам полувыведения (на этот период пациенты госпитализировались в стационар с постоянным мониторингом функционального состояния). После «отмывочного» периода регистрировалась исходная активность системы CYP3A4, а также функциональное состояние печени и почек, показатели углеводного обмена и гемодинамики. Затем пациенты 1-й группы рандомизировались на 2 подгруппы методом последовательно пронумерованных непрозрачных конвертов. Одна подгруппа (1А, 22 пациента) получала для коррекции артериальной гипертензии монотерапию ТЭС в течение 14 дней (ежедневные 30-минутные процедуры с помощью прибора «Трансаир-01 П») с итоговым контролем всех показателей. Другая подгруппа (1Б, 19 пациентов) для коррекции артериальной гипертензии в течение 7 дней получала терапию верапамилом (Изоптин SR, конкурентный ингибитор CYP3A4) в дозе 240 мг/сут, а затем комбинированную терапию верапамилом (240 мг/сут.) + ТЭС-терапию в течение 14 дней. В подгруппе 1Б контроль функционального состояния системы CYP3A4, функционального состояния печени, почек, показателей углеводного обмена и гемодинамики проводили на 7-е сутки лечения и после 14-дневной комбинированной терапии. Пациенты 2-й группы для коррекции артериальной гипертензии получали терапию верапамилом (Изоптин SR) в дозе 240 мг/сут. и для терапии обострения пиелонефрита — ципрофлоксацин (ципробай, неконкурентный ингибитор CYP3A4) в дозе 1000 мг/сут. в течение 7 дней, затем ципрофлоксацин отменялся и пациентам на 14 дней назначалась комбинированная терапия верапамилом (240 мг/сут.) + ТЭС-терапия. Во 2-й группе также контроль функционального состояния системы CYP3A4, функционального состояния печени, почек, показателей углеводного обмена и гемодинамики проводился на 7-е сутки лечения и после 14-дневной комбинированной терапии.

Применение верапамила и ципрофлоксацина позволило нам в работе моделировать ситуацию с недостаточной активностью CYP3A4 для поиска и изучения возможных путей коррекции этого состояния.

Все пациенты с СД 2 постоянно получали микро-низированный глибенкламид (маннинил) в дозе 1,75 мг 2 раза в сут. Пациенты с хроническим пиелонефритом

не требовали для его коррекции назначения медикаментозной терапии и дополнительно к диетотерапии пили минеральную воду «Славяновская».

Активность системы цитохрома P-450, в частности его изофермента CYP3A4, оценивалась на основании MEGX-теста с помощью адаптированной нами методики Кукеса В. Г. и соавторов, 2004 г. [2] на хроматографе модели «HPLC-10Avp» (Shimadzu Co., Ltd., Kyoto, Japan), оснащенный диодно-матричным детектором «SPD-M10A» (Shimadzu Co., Ltd., Japan) и инжектором «Rheodyne» модели 7725i с петлей ввода на 20 мкл (Rheodyne, Cotati, CA 94928). Хроматографическая колонка «SupelcoSil LC-8» (7,5cm x 4.6mm со средним размером частиц 3 μm). Моноэтилглицинсилидид (MEGX), использованный в работе, был синтезирован на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ВолГМУ под руководством д-ра хим. наук, профессора Озерова А. А. Оценка состояния углеводного обмена, функционального состояния печени, почек, гемодинамики проводилась согласно соответствующим национальным рекомендациям и стандартам. Статистическая обработка результатов осуществлялась при помощи пакета программ Microsoft Excel 2007. Достоверность различий между группами определена с использованием U-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни ($\alpha < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно, после «отмывочного» периода у всех больных с СД 2 и развившимся жировым гепатозом с сопутствующей гипертонической болезнью и пиелонефритом (и в 1-й и во 2-й группах) отмечалось достоверное снижение активности CYP3A4. В подгруппе 1А она составила (52,89 ± 1,99) нг/л. После курса ТЭС-терапии активность CYP3A4 возросла на 37,4 %, составив 72,69 ± 1,64 ($p < 0,0004$), что соответствует активности CYP3A4 у лиц без патологии печени. В подгруппе 1Б 7-дневное применение конкурентного ингибитора CYP3A4 — верапамила на фоне исходно сниженной активности изофермента вызвало еще большее ее снижение, составившее 7,65 % от исходного ($p < 0,031$). Однако присоединение ТЭС-терапии полностью купировало эти изменения и позволило достигнуть нормальных значений активности (табл.), прирост активности составил 21,34 % ($p < 0,00013$). Во 2-й группе применение комбинации конкурентного (верапамил) и неконкурентного (ципрофлоксацин) ингибиторов CYP3A4 вызвало снижение активности изофермента на 22,2 % по сравнению с исходно сниженным уровнем ($p < 0,0008$). Курсовая терапия ТЭС после отмены неконкурентного ингибитора позволила увеличить активность CYP3A4 на 25,11 % ($p < 0,00009$) на фоне продолжающегося приема конкурентного ингибитора CYP3A4.

Активность системы цитохрома P-450 (CYP3A4) у больных СД 2 до и после курсов терапии, нг/л

Группа	Исходно	Через 7 дней терапии		Через 14 дней комбинированной терапии ТЭС + верапамил (240 мг/сут)
		верапамил (240мг/сут)	верапамил (240мг/сут) + ципрофлоксацин (1000 мг/сут)	
1Б	53,96 ± 2,10	49,83 ± 1,28*		71,17 ± 1,74*
2	54,95 ± 3,20		42,750 ± 1,675*	67,86 ± 1,55*

* $p < 0,05$.

Увеличение активности CYP3A4 на фоне применения ТЭС-терапии сопровождалось у всех пациентов достоверным улучшением показателей функционального состояния печени, углеводного обмена (достоверно достигалась компенсация) и нормализацией показателей гемодинамики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании данные показали, что у больных с жировым гепатозом, развившимся на фоне СД 2, отмечается достоверное снижение активности системы цитохрома P-450, что следует учитывать при выборе и дозировании ЛС у данной категории пациентов в целях профилактики развития нежелательных лекарственных реакций. ТЭС-терапия достоверно увеличивает активность CYP3A4, позволяя корректировать изменения емкости ферментных систем печени при применении препаратов-ингибиторов метаболизма, ускоряя элиминацию ЛС, что может быть использовано для лечения нежелательных лекарственных реакций при межлекарственном взаимодействии на уровне биотрансформации в печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В. Г., Богословская С. И. Метаболизм лекарственных средств // Учебное пособие для слушателей элективного курса по клинической фармакологии. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2005. — 54 с.
2. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Издательство «Реафарм», 2004. — 144 с.
3. Молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных средств / Под ред. акад. РАН и РАМН, проф. М. А. Пальцева, акад. РАМН, проф. В. Г. Кукеса, чл-кор. РАМН, проф. В. П. Фисенко — М.: АстраФармСервис, 2004. — 224 с.
4. Пальцев М. А., Кукес В. Г. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств. Монография. — М.: Издательский дом «Русский врач», 2005. — 294 с.
5. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования. Сб. ст. по ред. д.м.н., проф. Лебедева В. П. — СПб, 2003. — 528 с.
6. Тумаренко А. В. Применение транскраниальной электростимуляции в лечении больных хроническими диффузными заболеваниями печени: автореф. дисс. на соискание уч. степени к-та мед. наук. — Волгоград, 2006. — 30 с.
7. Vivian J. C. // U.S. Pharm. 1996. — № 21. — P. 93—95.