
© Лобода О.М., 2009

УДК: 616.61-08-039:616.379-008.64

О.М. ЛОБОДА
O. LOBODA

**ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАЛЬНИХ СТРАТЕГІЙ
У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ (ДН)**
*OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC STRATEGIES
IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY*

ДУ "Інститут нефрології АМН України"

Ключові слова: діабетична нефропатія, лікування, ренін-ангіотензинова система, сулодексид, ліпін, корвітин

О.М. Лобода

Резюме. В статті представлені результати стандартної нефропротекторної терапії у больних с ДН інгібіторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) отдельно и при добавлении липина, сулодексида и корвитина. Показана эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией ИАПФ.

Summary. *In the article results of standard therapy in patients with diabetic nephropathy by separately angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and combination ACE inhibitor with lipin, sulodexid and corvitin are presented. Effectiveness of combined therapy in comparison with monotherapy ACE inhibitors is registered.*

Вступ. Станом на 1 січня 2006 р. в Україні зареєстровано 1 000 652 хворих на цукровий діабет (ЦД), вперше виявлено в минулому році 101 062 хворих (на 1 січня 2005 р. було 969 269 чол., з них вперше ЦД виявлено у 92 451 чол.). Кількість осіб працездатного віку з цією патологією у 2005 р. становила 324698 осіб, дітей 4642. Зростає поширеність цього захворювання: з 1769,3 на 100 тис. населення у 1998 р. (1999 р. - 820,8, 2000 р - 845,8) до 2137,2 - у 2005 р. Потребують інсулінотерапії 14% хворих. Цукровий діабет став причиною смерті у 2004 - 2725 чол., у 2005 р. 2975 чол.

У розвинутих країнах кількість хворих на ЦД становить у середньому 2-4% від загальної популяції; однак істинна захворюваність населення на набагато вища, оскільки співвідношення числа зареєстрованих хворих і осіб з прихованим, недиагностованим діабетом становить приблизно 1:3. За оцінками експертів, у 2000 р. число хворих на нашій планеті досягло 175,4 млн. людей. Щорічно загальна кількість хворих збільшується на 5-7% і до 2010 р. перевищить 239 млн. З віком частота цукрового діабету зростає, досягаючи серед осіб старше 65 років 7-8%.

Всесвітньою організацією охорони здоров'я ЦД визначений як епідемія особливого неінфекційного захворювання, яка настільки стрімко поширюється у світі та набуває таких масштабів, що ВООЗ прийняла низку нормативних актів (Сент-Вінсентська декларація, 1989 р., Веймарська ініціатива, 1997 р. та ін.), скерованих на боротьбу з цим винятково складним за своєю природою і трагічними наслідками захворюванням.

Складність проблеми визначена не лише широким розповсюдженням, але і швидким розвитком ускладнень, що спричиняють інвалідність та смерть хворих [3].

Патологія нирок при ЦД зустрічається у вигляді специфічних уражень - діабетичної нефропатії (ДН) (дифузний гломерулосклероз, вузликовий гломерулосклероз, або синдром Киммельстіла-Вільсона) та неспецифічних уражень нирок - бактеріурія, пієлонефрит, карбункул нирки, апостематозний нефрит, абсцес нирки, туберкульоз нирки, некротичний папіліт або папілярний некроз.

Частота ДН при діабеті різна та залежить від тривалості захворювання, а при ЦД 1 типу - ще й від віку, в якому дебютував діабет.

Максимальна частота нефропатії (до 45%) при ЦД 1 типу зустрічається у хворих з розвитком діабету у пубертатному віці - від 11 до 20 років, при дебюті діабету після 20 років частота виявлення ДН знижується

до 30-35%, при розвитку діабету після 35 років - не перевищує декількох процентів.

При тривалості ЦД 1 типу менше 10 років нефропатія виявляється у 5-6% хворих, до 20 років - у 20-25%, до 30 років - у 35-40% та більше 40 років - у 45%. Максимальна частота ДН реєструється у хворих з тривалістю діабету 15-20 років. Цікавим є факт, що у хворих з тривалістю захворювання більше 35-40 років при відсутності нефропатії ризик її розвитку незначний - менше 1% [2].

При ЦД 2 типу є така ж тенденція, як і при ЦД 1 типу, залежності частоти розвитку ДН від тривалості захворювання, що складає 7-10% у хворих з тривалістю діабету не більше 5 років, 20-35% у пацієнтів, що страждають ЦД 2 типу протягом 20-25 років, та 50-57% - при більш тривалих строках захворювання.

Незважаючи на схожу частоту розвитку ДН у хворих ЦД 1 типу та ЦД 2 типу, смертність від термінальної ниркової недостатності у осіб, що страждають на ЦД 2 типу, нижче, ніж у хворих діабетом 1 типу (в 5-10% випадків при ЦД 2 типу порівняно з 45% при ЦД 1 типу). Пов'язано це з тим, що хворі на ЦД 2 типу, що мають розгорнуту клінічну картину ураження нирок, як правило, одночасно мають практично весь спектр факторів ризику серцево-судинної патології. Тому смерть цих хворих в першу чергу настає від серцево-судинних катастроф. Але потреба в лікуванні методами замісної ниркової терапії в обох випадках приблизно однакова внаслідок більш високої розповсюдженості ЦД 2 типу порівняно з ЦД 1 типу (співвідношення 9:1) [2, 7].

ДН має прогресуючий перебіг: від мікроальбумінурії (МАУ) до нефротичного синдрому (НС), від нормальної функції нирок до термінальної хронічної ниркової недостатності (ТХНН). Як правило, з моменту появи протеїнурії, що дозволяє діагностувати клінічну стадію ДН, у хворих починається неухильне зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) від 0,1 до 2,4 мл/хв в міс (в середньому - 1 мл/хв в міс), що призводить до розвитку ниркової недостатності в середньому через 5-7 років від моменту появи протеїнурії. З клінічної практики відомо, що цей термін відрізняється у різних пацієнтів та становить від 2 до 15 років.

На питання про зворотність функціональних та структурних змін нирок на протеїнуричній стадії ДН всіма дослідниками дається однозначна відповідь - Ні, ця стадія ДН незворотна. Встановлено, що до моменту появи протеїнурії вже 50% клубочків нирок склерозовані та не функціонують. Ці морфологічні зміни вже не підлягають зворотному розвитку. Можливо лише уповільнити прогресування ДН до розвитку термінальної хронічної ниркової недостатності [2].

Існують доведені стратегії уповільнення темпів прогресування ДН, ефективність яких залежить від стадії ДН (табл. 1) [1, 4, 6].

Таблиця 1

Стратегія рено- та кардіопротекції у пацієнтів з ДН.

Втручання	Мета	
	МАУ (30-299 мг/24 год)	Макроальбумінурія (≥ 300 мг/24 год)
ІАПФ та/або БРА та низькобілкова дієта (0,6-0,8 г/кг ваги на добу)*	Зниження альбумінурії або реверсія її до нормоальбумінурії	Досягнення по можливості найменшого рівня протеїнурії або менше ніж 0,5 г/добу
	Стабілізація ШКФ	Падіння ШКФ менше 2 мл/хв на рік
Інтенсивна антигіпертензивна терапія	Артеріальний тиск <130/80 або 125/75 мм рт. ст.**	
Суворий контроль глікемії	А1с <7%	
Статини	Холестерин ЛПНЩ ≤ 100 мг/дл***	
Ацетилсаліцилова кислота	Попередження тромбозів	
Відмова від паління	Попередження прогресування атеросклерозу	

* Низькобілкова дієта: ефективність не доведена в довгострокових дослідженнях у пацієнтів з МАУ.

** 125/75 мм рт. ст. при збільшених показниках сироваткового креатиніну та протеїнурії >1,0 г/добу.

*** Холестерин ЛПНЩ <70 мг/дл при наявності серцево-судинних захворювань.

Однак, існує потреба в пошуку нових методів лікування ДН, що можуть ефективно вплинути на швидкість прогресування ниркової патології та продовжити додіалізний період життя хворих з ДН.

Мета роботи. Метою даної роботи було вивчення ефективності впливу різних стратегій лікування на темпи прогресування ДН.

Матеріали та методи дослідження. Шляхом рандомізації були відібрані 100 хворих, що лікувалися на базі Київського міського науково-практичного центру нефрології та гемодіалізу на протязі 2002-2006 рр.

Клініко-лабораторна характеристика обстежених осіб представлена в табл. 2. Хворі були розподілені на 4 групи:

I група (контроль) - 30 осіб - отримували ІАПФ в терапевтичній дозі не менше 6 міс.

II група - 15 осіб - отримували терапію ІАПФ в терапевтичній дозі не менше 6 міс. + сулодексид. Сулодексид призначався по 600 LSU в/м 10 днів, потім по 250 LSU x 2 per os 21 день.

III група - 15 осіб - отримували терапію ІАПФ в терапевтичній дозі не менше 6 міс. + ліпін. Ліпін призначався в дозі 10-20 мг/кг протягом 10 днів.

IV група - 10 осіб - отримували терапію ІАПФ в терапевтичній дозі не менше 6 міс. + корвітин (кверцетин). Корвітин (діюча речовина кверцетин) призначався в дозі 500 мг в/в крапельно протягом 10 днів.

Таблиця 2

Клініко-лабораторна характеристика обстежуваних хворих до лікування

	I	II	III	IV
ЦД 1 типу : ЦД 2 типу	2 : 28	2 : 13	3 : 12	1 : 9
Ж : Ч	13 : 17	9 : 6	8 : 7	7 : 3
Вік, роки	57,7 \pm 3,2	58,3 \pm 3,7	57,1 \pm 3,9	59,2 \pm 3,4
САТ, мм рт. ст.	142 \pm 12,1	144 \pm 13,3	141 \pm 11,9	140 \pm 12,4
ДАТ, мм рт. ст.	81 \pm 9,2	82 \pm 8,9	81 \pm 8,7	83 \pm 9,1
Протеїнурія, г/добу	2,99 \pm 0,46	3,01 \pm 0,52	3,03 \pm 0,48	2,98 \pm 0,51
ШКФ, мл/хв на 1.73 м2	68 \pm 8,3	67 \pm 8,1	69 \pm 8,4	68 \pm 8,5

Оцінювалися показники протеїнурії та ШКФ (визначені досліджуваних показників представлені як середні \pm чалася за формулою MDRD) до та через 1 (в I-IV групах) стандартне відхилення. Різниця вважалася достовірною при рівнях $p < 0,05$.

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програмного пакету Statistica 6,0. Значення представлено в табл. 3 та 4.

Таблиця 3

Динаміка клініко-лабораторних показників через 1 міс. лікування

	I	II	III	IV
Протеїнурія, г/добу	2,11 \pm 0,39	1,81 \pm 0,28*	1,92 \pm 0,31*	1,83 \pm 0,29*
ШКФ, мл/хв на 1.73 м2	71 \pm 9,1	74 \pm 8,7*	75 \pm 8,8*	76 \pm 8,5*

* достовірність різниці відносно контролю

Таблиця 4

Динаміка клініко-лабораторних показників через 6 міс. лікування

	I	II	III
Протеїнурія, г/добу	2,2 \pm 0,41	1,78 \pm 0,31**	1,89 \pm 0,34**
ШКФ, мл/хв на 1.73 м2	70 \pm 8,3	73 \pm 8,4**	74 \pm 8,6**

** достовірність різниці відносно контролю

При застосуванні ліпіну у 12 хворих (у 80%) було відмічено підвищення як систолічного, так і діастолічного тиску на 15-20 мм рт. ст., що потребувало посилення гіпотензивної терапії. Але даний ефект зник після закінчення курсу лікування.

При застосуванні корвітину у всіх хворих спостерігалася тенденція до зниження як систолічного, так і діастолічного тиску на 20-25 мм рт. ст., що дозволило зменшити інтенсивність гіпотензивної терапії. Даний ефект спостерігався протягом 2 міс. після закінчення курсу лікування, та може бути пояснений позитивним кардіотропним впливом препарату.

ВИСНОВКИ

1. Додавання до стандартної нефропротекторної терапії ІАПФ сулодексиду є доцільним з погляду впливу на рівень протеїнурії та ШКФ у хворих з ДН.

2. Додавання до стандартної нефропротекторної терапії ІАПФ ліпіну є доцільним з погляду впливу на рівень протеїнурії та ШКФ у хворих з ДН, але потребує ретельного контролю АТ під час лікування.

3. Додавання до стандартної нефропротекторної терапії ІАПФ корвітину є доцільним з погляду впливу на рівень протеїнурії та ШКФ у хворих з ДН. Застосування корвітину більш доцільно у хворих з ДН за наявності гіпертензії, особливо за умови її важкої корекції.

4. Потрібно вивчення впливу ліпіну, сулодексиду та корвітину на імунні та неімунні ланки прогресу-

вання у хворих на ДН з метою пояснення механізму дії цих препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Батюшин М. М. Нефрология: основы доказательной терапии / М. М. Батюшин. - Ростов н/Д. : "Феникс", 2005. - С. 270-303.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова - М. : Универсум Паблишинг, 2000. - 240 с.
3. Новости в Украине // Новости медицины и фармации в Украине. - 2006. - № 18. - С. 17.
4. Gross J. L. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment / J. L. Gross, M. J. Azevedo, S. P. Silveiro [et al.] // Diabetes Care - 2005. - V. 28 (1) - P. - 164-176.
5. Kumar R. Dual Blockade of the Renin Angiotensin System in Diabetes - Rationale and Risks / R. Kumar, P. H. Winocour // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. - 2005. - V. 5 (5). - P. 266-271.
6. De P. Dual Blockade of Renin-Angiotensin System in Diabetic Nephropathy: Review of Literature and Local Experience / P. De, G. Das, K. Harley, H. Nair // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. - 2006. - V. 6 (1). - P. 23-27.
7. Schwenger V. Incidence and clinical characteristics of renal insufficiency in diabetic patients / V. Schwenger, C. Mussio, O. Hergesell [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. - 2001. - V. 126. - P. 1322-1326.