

Ефективність застосування Канефрона Н у комплексному лікуванні хворих з діабетичною нефропатією на тлі цукрового діабету 2-го типу

Л.П. Мартинюк, Л.П. Мартинюк, О.С. Мартинюк

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Комунальний заклад Тернопільської обласної ради «Тернопільська університетська лікарня»

Мікроальбумінурія є раннім маркером і предиктором розвитку діабетичної нефропатії. Застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину 2 не завжди дозволяє повністю ліквідувати цей фактор прогресування ураження нирок, що обґрунтовує необхідність пошуку додаткових засобів терапії. У проспективному, рандомізованому, моноцентровому дослідженні під спостереженням знаходилися 59 пацієнтів, що страждали на цукровий діабет 2-го типу (середній вік 59 років) і мікроальбумінурію більше 3 мг/дл. Основна група (n=36) на тлі корекції глікемії отримувала терапію еналаприлом 20 мг 2 рази на день + Канефрон® Н по 2 таблетки 3 рази на день – 6 міс. Група порівняння (n=23) на тлі корекції глікемії отримувала тільки еналаприл 20 мг 2 рази на день. Через 6 міс позитивну динаміку показників функції нирок відзначали в обох групах, але вона була більш виражена в основній групі. Добова екскреція альбуміну в основній групі зменшилася на 75% і на 40,4% – у групі порівняння. Крім більш ефективного зниження альбумінурії, в основній групі, яка одержувала комплексну терапію з включенням Канефрона Н, відзначали більш значне зниження рівня МДА і підвищення рівня SH-груп, що також свідчить про більш ефективне придушення процесів перекисного окиснення ліпідів.

Ключові слова: діабетична нефропатія, мікроальбумінурія, Канефрон Н.

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших захворювань на планеті. Поширеність даної хвороби давно сягнула рівня епідемії та протягом останніх років продовжує неухильно зростати. Так, згідно з останніми прогнозами поширення ЦД у 2030 році може досягнути 4,4% (366 000 000 хворих) [1], тобто подвоїтися у порівнянні з 2000 роком, коли в світі це захворювання було діагностовано у 2,8% жителів планети (171 000 000 хворих).

Наявність ЦД має негативний прогностичний вплив на тривалість життя. Серед головних причин смерті ЦД посідає 5 місце [2]. У низці досліджень встановлено, що 5-річне виживання серед хворих на ЦД 2-го типу на 10%, а на ЦД 1-го типу на 40% менші за популяційний рівень [3].

Перше місце в структурі смертності хворих на ЦД посідають пізні судинні ускладнення – мікроангіопатії, насамперед діабетична нефропатія (ДН), і макроангіопатії – серцево-судинні ускладнення.

ДН є найчастішою причиною розвитку термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) і смертності хворих на ЦД 1-го типу. У структурі смертності хворих на ЦД ниркова недостатність складає 55% при ЦД 1-го типу і 3% при ЦД 2-го типу. Однак потреба у нирковозамісній терапії приблизно однакова в обох випадках внаслідок більшої поширеності ЦД 2-го типу. Ниркові ускладнення ЦД є великою проблемою сучасної нефрології. Частота ЦД 2-го типу та метаболічного синдрому зростає швидкими темпами у

всіх країнах світу, а отже у більшій кількості людей підвищується ризик виникнення ДН [1, 3, 5].

ДН посідає перше місце у США і Японії за поширенням серед усіх хронічних хвороб нирок, відтіснивши на другу позицію такі захворювання, як гломерулонефрит, піелонефрит і ін. ДН є найчастішою причиною термінальної ХНН у Великій Британії (20%) та США (42%) і сягає 48% серед діалітичних хворих у США [5]. На сьогодні у світі нирковозамісню терапію унаслідок ЦД отримують понад 140 млн осіб.

ДН розвивається при тривалості ЦД 20–30 років, у хворих на ЦД 1-го типу – у 30–40% випадків, при ЦД 2-го типу – у 35–50% [4]. ЦД як чинник, що призвів до ураження нирок і формування хронічної хвороби нирок, визнають за наявності макроальбумінурії (понад 300 мг) або мікроальбумінурії (МАУ) із супутньою ретинопатією чи давності захворювання ЦД 1-го типу понад 10 років. У 2007 році для визначення ураження нирок при ЦД у рекомендаціях KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease замість терміну «діабетична нефропатія» вжито термін «діабетична хвороба нирок» [17].

Особливої актуальності у зв'язку з цим набуває пошук маркерів, що вірогідно відображають порушення функціонального та структурного стану нирок та їхню динаміку при застосуванні відповідних методів лікування. До таких маркерів належить МАУ, уявлення про діагностичне значення якої за останні роки зазнали докорінних змін.

За умови діабетичної хвороби нирок вже на ранніх етапах ураження ниркових структур одним із перших у сечі з'являється найважливіший білок плазми – альбумін, а його концентрація в ній прямо пропорційна тяжкості патології ниркового фільтра. Крім того, рівень і динаміка МАУ дозволяють прогнозувати швидкість розвитку нефропатії задовго до появи її клінічних проявів. Залежно від кількості втраченого альбуміну виділяють: нормаальбумінурію – стан, що характеризується швидкістю екскреції альбуміну з сечею в межах від 0 до 20–30 мг/добу і зустрічається у здорових осіб; МАУ – екскреція альбуміну нижча від рівня, що визначається якісним тестом, але вища від рівня у загальній популяції (в межах від 20–30 мг/добу до 300 мг/добу); макроальбумінурію – стан вираженої протеїнурії, при якому втрата альбуміну перевищує 300 мг/добу і характеризується прогресивним прогресуванням ниркової недостатності [9–11].

У здорових людей екскреція білка з сечею не перевищує 150 мг/дл, а екскреція альбумінів з сечею – менше 30 мг/л. За умови відсутності інфекції сечових шляхів і гострого захворювання екскреція альбумінів з сечею, як правило, відображає патологію клубочкового апарата нирок. МАУ вважають діапазон концентрації (шляхом осадження сульфосаліциловою кислотою) від 30 до 300 мг/добу або від 20 до 200 мкг/хв.

Визначення МАУ

• Швидкість екскреції альбумінів з сечею 30–300 мг/добу
• Швидкість екскреції альбумінів з сечею 20–200 мг/хв
• Екскреція альбумінів в ранковій порції сечі 30–300 мг/л
• Співвідношення альбумін : креатинін 30-300 мг/г (в США)
• Співвідношення альбумін : креатинін 2,5–25 мг/ммоль* (в Європі)

При проведенні скринінгу для виявлення МАУ допустимо використовувати спеціальні тест-стрічки, наприклад, Micro-Bumin test (з порогом чутливості понад 40 мг/л) чи Albu-Sure test (з порогом чутливості понад 20 мг/л). При позитивному результаті, виявленому за допомогою тест-стрічок, наявність МАУ необхідно підтвердити за допомогою кількісних та напівкількісних методів визначення екскреції альбумінів із сечею.

Для кількісного визначення екскреції альбумінів із сечею використовують радіоімунні, імуноферментні та імунотурбодиметричні методи. Як правило, вміст альбумінів визначають у сечі, зібраній за добу, або у першій ранковій порції сечі, або в сечі, зібраній вранці протягом 4 год, або в сечі, зібраній в нічний час (за 8–12 год). Якщо вміст альбумінів визначають у першій ранковій порції сечі або в нічній сечі, то рівень екскреції альбумінів виражають в мг на 1 л сечі [11–15].

У випадках, коли важко визначити час, протягом якого збиралася сеча, рекомендується визначити відношення альбумінів до креатиніну в сечі, зокрема в першій ранковій порції. У нормі співвідношення альбумін:креатинін сечі не перевищує 30 мг/г, або 2,5–3,5 мг/ммоль (табл. 1).

МАУ є раннім і часто єдиним неспецифічним маркером функціональних та ініціальних морфологічних пошкоджень нирок і предиктором прогресування хронічної хвороби нирок та розвитку кардіоваскулярних ускладнень.

Як правило, МАУ розвивається лише після кількох років прогресування субклінічних, структурних і функціональних змін у нирках, внаслідок розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії, порушення цілісності гломерулярної мембрани, порушення реабсорбції альбуміну і може вважатися найбільш раннім клінічним проявом тотальної ендотеліальної дисфункції. МАУ передє переходу захворювання у розгорнуту стадію з вираженою протеїнурією, прискореним розвитком атеросклерозу і ендотеліальної дисфункції та істотним зростанням ризику пошкодження органів-мішеней [11]. За відсутності адекватного лікування у 80% пацієнтів із ЦД 1-го типу та 20–40% із ЦД 2-го МАУ переходить у макроальбумінурію. У 2000 році Rachmani та співавтори в результаті 8-річного спостереження за 599 пацієнтами з ЦД 2-го типу виявили, що нирковий і кардіоваскулярний ризики прогресивно збільшуються прогредієнтно зі збільшенням альбумінурії навіть у межах нормальних значень. Обговорюється питання, що визначення МАУ як екскреції альбумінів від 30 до 300 мг/добу може бути недостатнім. Можливо, в подальшому спеціальні більш чутливі методи дозволять виявляти неімунореактивний альбумін та продукти розпаду альбуміну і вони стануть більш точними і ранніми індикаторами ниркового ушкодження.

У дослідженні UKPDS проаналізовано значення МАУ у прогресуванні ниркових пошкоджень у пацієнтів ЦД 2-го типу [6]. Установлено, що ризик прогресування від нормаальбумінурії до МАУ, від МАУ до макроальбумінурії, від макроальбумінурії до хронічної ниркової недостатності складає від 2% до 3%. Це означає, що у 40% пацієнтів з ЦД 2-го типу при достатній тривалості життя розвивається діабетична хвороба нирок.

У дослідженні MONICA (MONItoring of Cardiovascular events) встановлено, що наявність МАУ підвищує в 2,4 рази ризик розвитку коронарної хвороби серця порівняно з нормальним рівнем екскреції альбуміну з сечею [17].

Ураховуючи значення МАУ як маркера високого ризику ниркової недостатності та серцево-судинних ускладнень, рекомендації NKF/KDOQI (2007) та ADA (2008) пропонують скринінг на МАУ проводити :всім хворим на ЦД 1-го типу 1 раз на рік при тривалості хвороби 5 років і більше при дебюті захворювання після пубертатного періоду, а також 1 раз на рік при дебюті захворювання у пубертатний період. Пацієнти з ЦД 2-го типу повинні проходити скринінг на МАУ з моменту встановлення діагнозу.

Двома головними механізмами розвитку МАУ є внутрішньоклубочкова гіперфільтрація та пошкодження ендотелію судин.

З іншого боку, в прогресуванні діабетичної хвороби нирок значну роль відіграє окисний стрес. У нормі активні метаболіти кисню, які утворюються в процесі життєдіяльності, дезактивуються за допомогою різноманітних внутрішньоклітинних та позаклітинних антиоксидантних систем, які регулюють активність утворення ферментів інактиваторів: каталази, супероксиддисмутази (СОД) та глутатіонпероксидази. Однак якщо утворення вільних радикалів перевищує захисні можливості клітин, ці радикали починають взаємодіяти з макромолекулами клітин та спричинюють їхнє пошкодження.

Гіперглікемія, яка має місце при ЦД, не лише провокує інтенсифікацію процесів вільнорадикального окиснення, але й пригнічує активність антиоксидантної системи захисту шляхом неферментного інгібування антиоксидантних ферментів. Тому цілком очевидним є ризик виникнення окисдативного стресу у хворих на ЦД. Уважається, що вільнорадикальний механізм пошкодження органів і тканин відіграє значну роль у виникненні судинних ускладнень ЦД, у тому числі і діабетичної хвороби нирок.

Механізм нефротоксичних впливів на нирки продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) різноманітний. Згідно з узагальненими даними D. Guigliano вони включають дисрегуляцію тонуусу ниркових судин, наслідком якої є: порушення внутрішньониркової гемодинаміки, проліферація гладком'язових клітин судинної стінки, зниження синтезу гепарансульфата, який забезпечує зарядоселективність базальної мембрани ниркових клубочків, прямі цитотоксичні ефекти продуктів ПОЛ на проксимальні ниркові канальці та їхня дисфункція.

Дослідженнями низки авторів переконливо доведено, що ПОЛ, яке перебігає за вільнорадикальним типом, є важливою причиною нестабільності клітинних мембран. Патогенетична роль надмірної активності процесів вільнорадикального окиснення органічних сполук в організмі признається як універсальний неспецифічний механізм при низці захворювань. При хронічній хворобі нирок структурно-функціональне пошкодження клітинних мембран зумовлено різними факторами, серед яких найбільш небезпечно ПОЛ [18, 19]. Одним з можливих механізмів прогресування ХНН і розвитку її пізніх ускладнень може бути виражений оксидативний стрес, який виникає внаслідок посилення утворення вільних кисневих радикалів і виснаження системи антиоксидантного захисту (АОЗ).

Перекисний радикал, який утворюється під час вільнорадикального окиснення, ініціює процес ПОЛ у тканинах. За нормальних умов окремі групи ферментів (каталази, пероксидази, перекисні дисмутази), сульфгідрильні групи (SH-групи), α -токоферол виконують функцію внутрішньоклітинного захисту від надмірного накопичення вільних радикалів, які утворюють три лінії АОЗ. До першої належать внутрішньоклітинні антиоксиданти – СОД та каталаза, пероксидази. Друга лінія представлена низькомолекулярними антиоксидантами, до складу яких входять сірковмісні сполуки – SH-групи, α -токоферол. SH-групи, як відомо, захищають ліпідні компоненти мембран від ПОЛ,

а гемоглобін – від безповоротного денатурування [18, 19]. Третя лінія представлена позаклітинними ферментами антиоксидантної системи, зокрема церулоплазміном. Руйнування клітин завжди залежить від балансу між концентрацією вільних радикалів та ендogenousними антиоксидантами, представлених трьома лініями захисту. Порушення цієї фізіологічної рівноваги при активації ПОЛ закономірно призводить до змін найважливіших властивостей біомембран, а саме іонного транспорту, текучості, ферментативної активності [20]. Підвищене утворення метаболітів вільнорадикального окиснення – один зі шляхів патологічного впливу на ниркові структури, з чим низка авторів пов'язує прогресування незворотних змін у нирках [21, 22].

Ураховуючи фактори, які пришвидшують розвиток судинних ускладнень при поєднанні ЦД і АГ, Об'єднаний комітет діабетологів Європи і Американська діабетична асоціація, нефрологічні товариства встановили більш жорсткі вимоги до контролю глікемії і АТ. Рекомендації ESC, EASD (2007) пропонують досягнення $HbA1c < 6,5\%$, а настанови ADA зазначають можливість наближення рівня глікемії до нормальних значень у разі, якщо це не супроводжується появою негативних для пацієнта наслідків. Згідно з цими настановами глікемія натще повинна бути в межах $5,5$ ммоль/л і менше, глікемія через 2 год після їди 8 ммоль/л і менше; паралельно слід проводити корекцію ліпідного обміну: загальний холестерин (ЗХС) $< 4,5$ ммоль/л, ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) $< 2,6$ ммоль/л, ХС ліпопротеїдів високої щільності ЛПВЩ $> 1,0$ ммоль/л, тригліцериди (ТГ) $< 1,7$ ммоль/л. Цільовим АТ рекомендації KDOQI (2007) вважають менший за $130/80$ мм рт.ст., настанови ESC, EASD (2007) – менший за $125/75$ мм рт.ст. у разі ураження нирок або протеїнурії, що перевищує 1 г/л [23].

Сучасна фітотерапія ЦД є надзвичайно важливим аспектом у лікуванні хворих на діабетичну хворобу нирок з огляду на її безпечність, в тому числі й у разі тривалого застосування [24–26].

Серед сучасних фітопрепаратів на особливу увагу заслуговує препарат Канефрон® Н німецької компанії «Біонорика СЕ», характерною особливістю якого є вміст спеціального екстракту BNO 1040, стандартизованого за вмістом і складом активних речовин з лікарських рослин: кореня любистку, листя розмарину та трави золототисячнику з доведеною науковими дослідженнями ефективністю [27].

Канефрон® Н виготовляють із застосуванням наукової концепції фітонірингу (phytoneering; від phyton – рослина і engineering – інженерія, технологія), що дозволяє виготовляти фітопрепарати із ретельно вивреною активністю діючих речовин в одиниці лікарської речовини.

Препарат показаний і як базисна терапія, і в складі комплексного лікування при гострих і хронічних інфекціях сечового міхура (цистит) і нирок (пієлонефрит), у тому числі у вагітних; також при хронічних неінфекційних захворюваннях нирок (гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит); для профілактики каменеутворення у сечовій системі, в тому числі після їхнього видалення (Компендіум 2007 – лікарственные препараты, 2007).

Ефективність Канефрона Н при хронічних захворюваннях нирок, які супроводжуються протеїнурією, у тому числі і у хворих на ЦД, була продемонстрована вже у наукових дослідженнях, проведених у 70-і роки минулого століття (Корр, 1975; Bauer & Nappert, 1976). Ці результати докладно описані в Клінічній експертній доповіді, складеній для надання у Федеральний департамент охорони здоров'я Німеччини [28].

Основою наукової гіпотези про ефективність Канефрона Н у комплексному лікуванні хворих на ЦД 2-го типу в стадії МАУ стало патогенетичне обґрунтування використання у таких хворих протизапальних, вазодилататорних та спазмолітичних властивостей препарату та його властивості зменшувати проникність капілярів клубочків нирок та виділення білку.

Мета дослідження: встановити ефективність та безпечність терапії Канефроном Н (Bionogica) у дозі 2 таблетки або 50 крапель 3 рази на день у поєднанні з інгібітором (ІАПФ) у лікуванні хворих на ЦД 2-го типу та ДН у стадії МАУ та порівняти результати з монотерапією ІАПФ.

Первинними цілями було оцінити динаміку МАУ, системного запалення та процесів ліпопероксидації і антиоксидантної системи.

Вторинними цілями було оцінити динаміку функції нирок за даними ШКФ та частоту рецидивів інфекції сечових шляхів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З березня 2010 до березня 2011 року на базі нефрологічного відділення Обласної клінічної лікарні м. Тернополя було обстежено 59 пацієнтів зі встановленим діагнозом ЦД 2-го типу з явищами МАУ, які отримували лікування пероральними цукрознижувальними препаратами. Усі пацієнти підписали інформаційну згоду на участь у дослідженні. На проведення дослідження було отримано згоду локальної етичної комісії.

Критеріями включення були:

- Діагноз ЦД 2-го типу, встановлений не менш ніж за 6 міс до обстеження.
- Діагностована МАУ > 30 мг за день або ≥ 3 мг/дл в спонтанній порції сечі або співвідношення альбумінів сечі до креатиніну сечі $< 2,26$ мг/ммоль протягом ≥ 3 міс до включення у дослідження.
- Рівень глікозилизованого гемоглобіну менш ніж $9,5\%$.
- Добре мотивовані хворі, які бажали і могли дотримуватися правил участі у дослідженні.

Критеріями виключення були:

- Вживання досліджуваного препарату чи будь-якого іншого фітопрепарату менш як за 3 міс до включення у дослідження.
- Декомпенсація ЦД, кетоацидоз, гіперосмолярна кома, які потребували госпіталізації протягом 6 міс до включення у дослідження.
- Гострий і хронічний гепатит, симптоми захворювань печінки, рівень аланінамінотрансферази (АЛТ), який $> 3,0$ разу перевищував верхню межу норми.
- Онкологічна патологія в анамнезі.
- Тяжкі порушення функції нирок (ШКФ < 30 мл/хв).
- Застійна серцева недостатність (NYHA клас III або IV).
- Вагітність.
- Алкоголізм і наркоманія.

Діагноз ЦД встановлювали згідно з критеріями, рекомендованими Міжнародною федерацією з вивчення ЦД (IDF) [29]. Залежно від призначеної терапії пацієнтів розподілили на 2 паралельні групи шляхом простої рандомізації методом випадкових чисел у міру їхнього звертання по медичну допомогу.

Основна група: 36 хворих, які крім заходів, спрямованих на контроль глікемії, отримували стандартну терапію ІАПФ еналаприлом у дозі 20 мг двічі на добу і Канефрон® Н у дозі 2 таблетки або 50 крапель тричі на добу протягом 6 міс.

Контрольна група: 23 хворих, які крім заходів, спрямованих на контроль глікемії, отримували стандартну терапію ІАПФ еналаприлом у дозі 20 мг двічі на добу без використання Канефрону Н (група активного контролю) протягом 6 міс.

Вік хворих коливався від 39 до 75 років, середній вік складав $59,49 \pm 1,07$ року. Серед обстежених було чоловіків – 21 особа (42,85% вибірки), а жінок – 38 (57,14% вибірки). Тривалість ЦД складала $8,31 \pm 0,56$ року.

За дизайном це дослідження було відкритим з активним контролем, проспективним з використанням паралельних груп, рандомізованим (методом випадкової рандомізації), моноцентровим відкритим клінічним дослідженням фази IV.

Визначали концентрацію альбумінів у ранковій сечі, рівень екскреції альбумінів сечі за добу та співвідношення альбумінів сечі до креатиніну сечі. Рівень МАУ визначали

Клінічна характеристика груп хворих до лікування

Показник	Основна група хворих, n=36	Група активного контролю, n=23	p
Жінки/чоловіки	25/11	13/10	>0,05
Вік, роки	58,27±1,29	61,81±1,85	>0,05
Тривалість захворювання, роки	8,14±0,46	8,56±1,24	>0,05
МАУ, мг/дл	5,86±0,78	8,08±1,22	>0,05
Альбумін/креатинін сечі, мг/ммоль	7,39±0,80	10,54±1,54	>0,05
АТ систолічний, мм рт.ст.	138,6±1,93	143,48±3,52	>0,05
АТ діастолічний, мм рт.ст.	85,00±1,50	91,09±3,11	>0,05
Глікемія натще, ммоль/л	10,55±0,38	9,59±0,35	>0,05
HbA1C, %	8,01±0,18	7,65±0,14	>0,05
С-пептид	808,38±46,71	815,63±91,01	>0,05
ЗХС, ммоль/л	6,67±0,17	6,24±0,29	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,04	1,24±0,05	>0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,38±0,16	3,99±0,25	>0,05
ТГ, ммоль/л	3,01±0,15	3,08±0,25	>0,05
АЛТ, ОД/л	21,38±1,33	21,27±1,34	>0,05
АСТ, ОД/л	22,96±0,78	23,98±0,83	>0,05
МДА	5,57±0,18	5,36±0,20	>0,05
Каталаза	13,24±0,45	13,59±0,79	>0,05
СОД, %	42,16±1,17	42,89±1,58	>0,05
SH-групи	50,81±1,17	48,96±1,57	>0,05
ШКФ, мл/хв	83,67±3,16	88,5±3,54	>0,05

методом імуоферментного аналізу на апараті D-10 (США). Функціональний стан нирок оцінювали за ШКФ, яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Оцінювання білкового складу крові, концентрації креатиніну і сечовини проводили кінетичним турбометричним методом, рівень С-реактивного протеїну – імуоферментним методом.

Дослідження стану ПОЛ (за вмістом малонового діальдегіду (МДА) – як одного з кінцевих продуктів ліпопероксидації) проводили за методом F. Plascer та співавторів [30].

Стан активності АОЗ визначали на підставі вивчення відновленого глутатіону за методикою Елмана (D. Ellman, 1966), а рівень активності СОД – за ступенем інгібіції відновлення нітросинього тетразолію у присутності НАД*Н і феназинметасульфату [31]. Активність СОД виражали у % блокування реакції відновлення нітросинього тетразолію у досліджуваній пробі за 10 хв. Активність каталази визначали за методом М.А. Королюк та співавторів [32].

Визначення ТГ проводили ферментативним методом, ХС ЛПВЩ – методом селективного осадження, ЗХС, ХС ЛПНЩ – розрахунковим методом. Безпечність лікування Канефроном контролювали за допомогою рівня печінкових трансаминаз (АЛТ, АСТ), які визначали кінетичним методом на напівавтоматичному аналізаторі RM-1904с («Rayto», Китай). Ефект оцінювали через 6 міс шляхом співставлення показників, зазначених вище до та після лікування.

Отримані результати статистично обробляли за допомогою стандартного пакета аналізу даних Microsoft Excel. Ймовірність відмінності показників оцінювали за допомогою t-критерія Стьюдента для парних величин. Відмінності вважали достовірними при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежені хворі обох груп статистично достовірно не відрізнялися за віком, статтю, тривалістю захворювання на

ЦД, рівнем МАУ, АТ, ліпідного обміну, рівнем глікемії натще та глікованого гемоглобіну. Серед обстежених хворих переважали хворі віком понад 45 років (58 з 59 пацієнтів, включених у дослідження), що відповідає середньому віку діагностування ЦД 2-го типу. Середня тривалість захворювання складала 8,31±0,56 року. Вихідний рівень екскреції альбумінів складав 154,76±15,26 мг/добу, 6,73±0,68 мг/дл у довільному зразку сечі та альбумін-креатиніновий індекс сечі становив 8,61±0,79 мг/ммоль, що відповідає рівню МАУ. Показник глікемії натще складав 9,39±0,35 ммоль/л, глікованого гемоглобіну – 7,97±0,15%. Рівень С-пептиду складав 808,33±40,32, що, з одного боку, підтверджувало діагноз ЦД 2-го типу, а з іншого – обґрунтовувало доцільність пероральної цукрознижувальної терапії. У всіх обстежених хворих функція нирок була збереженою та відповідала I–II стадіям хронічної хвороби нирок (ШКФ становила 85,57±2,37 мл/хв).

В обстежених хворих рівень ТГ коливався від 2,35 до 4,12 ммоль/л (2,95±0,11 ммоль/л). У 34 пацієнтів виявлено АГ. Знижений рівень ХС ЛПВЩ спостерігався у 57 обстежених.

Нами вивчено стан ПОЛ та АОС у хворих на ЦД 2-го типу в стадії МАУ. Встановлено, що у хворих на ЦД типу та ДН у стадії МАУ спостерігається активація процесів ПОЛ, про що свідчило достовірне підвищення МДА – кінцевого продукту ПОЛ у порівнянні з контрольною групою здорових людей (2,52±0,09 ммоль/л; p<0,01).

Досліджено стан АОС-системи за факторами двох ліній АОС: першої, до якої належать внутрішньоклітинні антиоксиданти – СОД та каталаза, і другої, неферментної, представленої низькомолекулярними антиоксидантами, SH-групами. Відомо, що при ПОЛ у першу чергу уражаються SH-групи білків як безпосередньо в реакції з вільними радикалами, так і ферментативним шляхом за участі ферменту глутатіонпероксидази і гідроперексидів ліпідів. SH-групи, як відомо, захищають ліпідні компоненти мембран від ПОЛ, а гемоглобін – від неповоротного денатурування. Таким чином, SH-групи виконують анти-

Динаміка показників МАУ, ПОЛ, ліпідного обміну в групах хворих під впливом лікування

Показник	Основна група хворих, n=36		Група активного контролю, n=22		p
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
МАУ, мг/дл	5,86±0,78	1,8±0,13 p ₁ <0,01	8,08±1,22	4,94±0,62 p ₂ <0,05	<0,01
МАУ, мг/добу	138,17±19,23	34,25±3,45 p ₁ <0,01	180,71±24,58	91,37±11,69 p ₂ <0,01	<0,01
Альбумін/креатинін сечі, мг/ммоль	7,39±0,80	3,96±0,36 p ₁ <0,01	10,54±1,54	7,38±0,79	<0,01
Глікемія натще, ммоль/л	10,55±0,38	7,24±0,13 p ₁ <0,01	9,59±0,35	6,77±0,25 p ₂ <0,01	>0,05
НbA1C, %	7,64±0,09	7,38±0,10 p>0,05	7,41±0,21	7,26±0,28 p ₂ >0,05	>0,05
С-пептид	808,38±46,71	741,5±57,32 p ₁ >0,05	815,63±91,01	628,95±99,67 p>0,05	>0,05
ЗХС, ммоль/л	6,67±0,17	5,91±0,17 p<0,01	6,24±0,29	6,43±0,24 p ₂ >0,05	>0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,04	1,54±0,06 p ₁ <0,01	1,24±0,05	1,32±0,07 p>0,05	<0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,38±0,16	3,92±0,18 p>0,05	3,99±0,25	3,98±0,21 p ₂ >0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л	3,01±0,15	1,73±0,08 p ₁ <0,01	3,08±0,25	2,44±0,21 p ₂ <0,05	<0,01
АЛТ, ОД/л	20,94±1,14	17,8±1,16 p>0,05	21,27±1,34	18,03±1,38 p ₂ >0,05	>0,05
ОСТ, ОД/л	22,96±0,78	20,64±0,75 p ₁ <0,05	23,98±0,83	20,98±1,01 p<0,05	>0,05
МДА	5,57±0,18	3,42±0,13 p ₁ <0,01	5,36±0,20	4,31±0,12 p ₂ <0,01	<0,01
Каталаза	13,24±0,45	20,67±1,00 p ₁ <0,01	13,59±0,79	14,68±0,44 p ₂ >0,05	<0,01
СОД, %	42,16±1,17	53,4±1,21 p ₁ <0,01	42,89±1,58	45,48±1,00 p>0,05	<0,01
SH-групи	50,81±1,17	67,72±1,87 p ₁ <0,01	48,96±1,57	56,65±1,39 p ₂ >0,05	<0,01
ШКФ, мл/хв	83,67±3,16	87,2±2,01 p ₁ >0,05	88,5±3,54	90,6±2,38 p ₂ >0,05	>0,05

Примітка: p – достовірність відмінностей показників після лікування основної та контрольної груп; p₁ – достовірність відмінностей показників до і після лікування основної групи; p₂ – достовірність відмінностей показників до і після лікування основної групи.

радикальні функції по відношенню до мембранних структур клітини і є одним з найважливіших компонентів АОС. Нами вивчено вміст SH-груп у хворих з різними стадіями ХНН. Отримані результати засвідчили, що вміст SH-груп у хворих з ЦД 2-го типу в стадії МАУ статистично достовірно відрізнявся від такого у здорових людей (68,5±1,25; p<0,05).

Дослідження активності СОД дало наступні результати: у хворих з ЦД 2-го типу в стадії МАУ вміст СОД достовірно знижувався в порівнянні з показником здорових людей. Під час вивчення активності каталази в крові у хворих з ЦД 2-го типу в стадії МАУ встановлено досить виражене і достовірне зниження активності цього ферменту у порівнянні зі здоровими особами. Зниження функціональної активності СОД і каталази підтверджує функціональну неспроможність системи АОЗ у хворих з ЦД 2-го типу в стадії МАУ.

У всіх пацієнтів на вихідному рівні констатовано активізацію процесів вільнорадикального окиснення ліпідів за рівнем МДА в крові та пригнічення ферментної та неферментної складової АОЗ, які визначали за активністю СОД та рівнем відновленого глутатіону, що збігається з даними інших авторів, які спостерігали інтенсифікацію процесів ПОЛ та пригнічення АОС у хворих на ЦД (табл. 2).

У результаті проведеного дослідження встановлено, що застосування препарату Канефрон® Н у комплексі з ІАПФ

еналаприлом сприяє більш вираженому зменшенню МАУ в порівнянні з монотерапією ІАПФ у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі ЦД 2-го типу.

Через 6 міс застосування препарату Канефрон® Н в комплексі зі стандартною терапією ІАПФ еналаприлом у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок на тлі ЦД 2-го типу відзначали достовірне зниження МАУ (за даними екскреції альбумінів за 24 год – на 75%, за даними рівня МАУ в довільному зразку сечі – на 69,3% та за ступенем зниження показника альбумін-креатинінового співвідношення – на 46%) у порівнянні з вихідним рівнем (p<0,01). Водночас у групі активного контролю також мала місце позитивна динаміка показників МАУ. Так, використання терапевтичної дози ІАПФ сприяло зниженню показника добової екскреції альбумінів на 40,44%, показника МАУ в довільному зразку сечі – на 59%, показника альбумін-креатинінового співвідношення – на 33% (p<0,01 у порівнянні з вихідним рівнем). Аналіз наведених показників, що характеризують МАУ у групах хворих після лікування, свідчить про достовірно більш виражену позитивну динаміку усіх показників МАУ у групі хворих, які отримували комплексне лікування з включенням фітопрепарату Канефрон® Н (p<0,01 для всіх показників) (табл. 3).

Індивідуальний аналіз динаміки МАУ засвідчив, що в результаті проведеного комплексного лікування з використанням

препарату Канефрон Н позитивна динаміка альбумінурії мала місце у всіх хворих основної групи, причому у 18 пацієнтів МАУ зменшувалася до рівня нормоальбумінурії. У той самий час у хворих групи контролю також мала місце позитивна динаміка наведеного показника у більшості хворих, проте у жодного з них не відзначали зниження його до рівня нормоальбумінурії.

Таким чином, Канефрон Н може бути вагомим доповненням до терапії ІАПФ щодо зменшення МАУ. Очевидно, що позитивний вплив препарату Канефрон Н зумовлений його властивістю викликати вазодилатацію капілярної сітки нефрону і, особливо, усувати спазм виносної артеріоли, що приводить до зниження внутрішнього капілярного тиску і робить його ефекти подібними до дії ІАПФ.

Після проведеного курсу лікування і статистичного аналізу показників виявлено достовірне зниження, порівняно з вихідним рівнем, концентрації МДА (на 48,0%) та достовірне підвищення рівня відновленого глутатіону (на 20%) та активності СОД (на 26,6%) (див. табл. 3) в основній групі хворих. Натомість у групі контролю спостерігали лише тенденцію до нормалізації процесів ПОЛ–АОЗ. Зменшення активності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, ймовірно, зумовлено протизапальними властивостями препарату Канефрон Н та наявності у його складі флавоноїдів, які мають протизапальні та антиоксидантні властивості.

Аналіз результатів ліпідного обміну після проведеного курсу лікування виявив, що в групі комплексного лікування з використанням Канефрону Н мало місце достовірне зниження порівняно з вихідним рівнем тригліцеридемії (на 42,5%) та достовірне підвищення рівня ХС ЛПВЩ (на 30,1%), а рівні ЗХС і ХС ЛПНЩ мали тенденцію до зниження (див. табл. 3). Натомість у групі активного контролю мало місце лише достовірне зниження рівнів ТГ у процесі ліку-

вання, яке було достовірно менш істотно вираженим, ніж у групі комплексного лікування. З боку решти показників ліпідного обміну не спостерігалось істотної динаміки.

Під час лікування, небажаних або побічних реакцій у пацієнтів, які вживали Канефрон Н, зареєстровано не було. Порушень функції печінки, яку контролювали за допомогою визначення активності ферментів АЛТ та АСТ, під впливом лікування у пацієнтів не спостерігали. Водночас не спостерігали й істотних коливань рівня С-пептиду, що свідчить про відсутність негативних впливів запропонованих схем терапії на інкреторну функцію підшлункової залози.

Таким чином, лікування Канефроном Н було не лише ефективним, але і безпечним. Канефрон Н може бути рекомендований до довготривалого застосування у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ДН у стадії МАУ.

ВИСНОВКИ

1. Комбінована терапія ІАПФ і Канефроном Н більш ефективно знижує мікроальбумінурію у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу в порівнянні з монотерапією ІАПФ.

2. Комбінована терапія ІАПФ і Канефроном Н більш ефективна у зниженні інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів і нормалізації системи антиоксидантного захисту у пацієнтів з ЦД 2-го типу в порівнянні з монотерапією ІАПФ.

Наведені дані обґрунтовують необхідність включення Канефрону Н в схему лікування хворих з діабетичним ураженням нирок в стадії мікроальбумінурії.

Потребує подальшого уточнення: максимальний часовий проміжок, протягом якого під впливом комбінованого лікування проходять позитивні зміни в клініко-лабораторних показниках.

Эффективность применения Канефрона Н в комплексном лечении больных с диабетической нефропатией на фоне сахарного диабета 2-го типа Л.П. Мартынюк, Л.П. Мартынюк, Е.С. Мартынюк

Микроальбуминурия является ранним маркером и предиктором развития диабетической нефропатии. Применение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина 2 не всегда позволяет полностью ликвидировать этот фактор прогрессирования поражения почек, что обосновывает необходимость поиска дополнительных средств терапии. В проспективном, рандомизированном, моноцентровом исследовании под наблюдением находились 59 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа (средний возраст 59 лет) и микроальбуминурией более 3 мг/дл. Основная группа (n=36) на фоне коррекции гликемии 6 мес получала терапию эналаприлом 20 мг 2 раза в день + Канефрон Н по 2 таблетки 3 раза в день. Группа сравнения (n=23) на фоне коррекции гликемии – только эналаприл 20 мг 2 раза в день. Через 6 мес позитивную динамику показателей функции почек отмечали в обеих группах, но она была более выраженной в основной группе. Суточная экскреция альбумина в основной группе уменьшилась на 75% и на 40,4% – в группе сравнения. Помимо более эффективного снижения альбуминурии, в основной группе, получавшей комплексную терапию с включением Канефрона Н, отмечали более значительное снижение уровня МДА и повышение уровня SH-групп, что также свидетельствует о более эффективном подавлении процессов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, микроальбуминурия, Канефрон Н.

Efficacy of N Canephron in the complex treatment of patients with diabetic nephropathy and diabetes mellitus type 2 L.P. Martyniuk, L.P. Martyniuk, E.S. Martyniuk

Microalbuminuria – an early marker and predictor of diabetic nephropathy. ACE inhibitors or angiotensin receptor antagonists 2 – is not always possible to completely eliminate this factor of progression of kidney disease. It justifies the need to find additional means of therapy. In a prospective, randomized, single center study observed 59 patients with DM type 2 (mean age 59 years) and microalbuminuria more than 3 mg/dL. The main group (n=36) on the background of correction of glycemia receiving therapy with enalapril 20 mg / 2 t.i.d. + Canephron N 2 tablets / 3 t.i.d. – 6 months. The comparison group (n = 23) on the background correction of glycemia – received enalapril 20 mg / 2 t.i.d. only. After 6 months, the positive dynamics of renal function were observed in both groups but was more pronounced in the main. Daily excretion of albumin in the main group decreased by 75% and 40.4% – in the comparison group. In addition to more effective reduction of albuminuria in the main group receiving combined therapy with the inclusion Canephron N, there was a significant decrease in MDA and increase in SH-groups, which also indicates a more effective inhibition of lipid peroxidation.

Key words: diabetic nephropathy, mikroalbuminuriya, Canephron N.

Сведения об авторах

Мартынюк Лилия Петровна – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1. E-mail: lili_mart@mail.ru

Мартынюк Лариса Петровна – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1

Мартынюк Елена Степановна – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, площадь Воли, 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27(5): 1047–1053 (<http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/27/5/1047.pdf>; <http://www.who.int/diabetes/facts/en/diabcare0504.pdf>).
2. Roglic G., Unwin N., Bennett P.H., Mathers C., Tuomilehto J., Nag S., Connolly V., King H. (2005) The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*, 28(9): 2130–2135 (<http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/28/9/2130.pdf>; <http://www.who.int/diabetes/publications/DiabetesMortalityArticle2005.pdf>)
3. Valderrabano F, Berthoux FC, Jones EH, Mehls O. Report on management of renal failure in Europe, XXV, 1994 end stage renal disease and dialysis report. The EDTA–ERA Registry. *European Dialysis and Transplant Association–European Renal Association. Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 1): 2–21.
4. Hollenberg NK, Osei SY, Lansang MC, Price DA, Fisher ND. Salt intake and non-ACE pathways for intrarenal angiotensin II generation in man. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001;2:14–8
5. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2753–8.
6. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–32
7. Brenner BM et al. *NEJM* 2001; 345: 861–9.
8. Wiecek A et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (suppl. 5): v16–v20.
9. De Zeeuw D., Parving H.H., Henning R.H. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, № 8. – P. 2100–2105.
10. Sheikh S.A., Baig J.A., Iqbal T. et al. Prevalence of microalbuminuria with relation to glycemic control in type 2 diabetic patients in Karachi // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* – 2009. – Vol. 21, № 3. – P. 83–86.
11. Nelson R.G., Knowler W.C., Pettitt D.J. et al. // Assessment of risk of overt nephropathy in diabetic patients from albumin excretion in untimed urine specimens. *Arch. Intern. Med.*, 1991; 151 (9): 1761–1265.
12. Poulsen P.L., Hansen B., Amby T. et al. // Evaluation of a dipstick test for microalbuminuria in the three different clinical settings, including the correlation with urine albumin excretion rate. – *Diabetes Metab.*, 1992; 18 (2): 395–400.
13. Schwab S.J., Dunn F.L., Feinglos M.N. // Screening for microalbuminuria. A comparison of single sample methods of collection and techniques of albumin analysis. – *Diabetes Care*, 1992; 15: 1381–1384.
14. Bennett P.H., Haffner S., Kasiske B.L. et al. // Screening and management of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. *Amer. J. Kidney Dis.*, 1995; 25 (2): 107–112.
15. Mogensen C.E., Keane W.F., Bennett P.H. et al. // Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria – *Lancet*, 1995; 346 (8982): 1080–1084.
16. Liese A.D., Hense H.W., Brown A.A. et al. Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95 // *J. Hum. Hypertens.* – 2001. – Vol. 15. – P. 799–804.
17. Lieb W., Mayer B., Stritzke J. et al. Association of low-grade urinary albumin excretion with left ventricular hypertrophy in the general population: The MONICA/KORA Augsburg Echocardiographic Substudy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21, № 10. – P. 2780–2787.
18. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М., 1972.
19. Куликова А.И., Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Система перекисного окисления липидов // В кн.: Лечение хронической почечной недостаточности / Под ред. С.И. Рябова. – СПб, 1997. – С. 387–389.
20. Baud L., Peres J., Ardailov R. Dexamethazone and hydrogen peroxide production by mesangial cells during phagocytosis // *Am.J. Physiol.* – 1986. – V. 250. – P. 596–604.
21. Bochev P., Nzvetkov N., Alexandrova M. Et al Development of oxidative stress in chronic kidney insufficiency following the progression of disease // *Nephron.* – 1997. – Vol. 77. – P. 244–245.
22. Мухин Н.А. Клинические аспекты прогрессирования нефритов // *Врач. практика.* – 1997. – № 4. – С. 12–18.
23. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease//*AJKD.* – 2007. – V. 49, N 2, Suppl. 2. – 179 p.
24. Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушниренко С.В., Крот В.Ф., Таран Е.И (2005) Фитотерапия метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа: возможности фитониринга. *Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»,* 17 (126): 46–47.
25. Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушниренко С.В., Крот В.Ф., Таран Е.И (2004) Терапевтические возможности препарата Канефрон Н в лечении инфекций мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. *Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»,* 21 (106): 28.
26. Иванов Д.Д., Назаренко В.И., Кушниренко С.В., Крот В.Ф., Таран Е.И (2006) Терапевтические возможности препарата Канефрон Н при инфекциях мочевых путей у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом. *Качество жизни. Медицина,* 3 (14): 99–102.
27. Панык В.І. (2008) Особливості перебігу та лікування хронічного пієлонефриту у хворих на цукровий діабет. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія,* 2 (13): 1–6.
28. Информация компании «Бионорика АГ», Германия (2003) Канефрон® Н во врачебной практике. *Укр. мед. часопис,* 2003, 2 (34): 97–106 (http://www.umj.com.ua/pdf/34/umj_34_1458.pdf).
29. Alberti K.G., Zimmet P.Z Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisions report of a WHO consultation// *Diab. Med.* 1998; 15:539–553.
30. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лаб. дело.* – 1983. – № 3. – С. 33–35.
31. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров в крови и их значение в пожилом возрасте // *Лабораторное дело.* – 1991. – № 10. – С. 9–13
32. Королюй М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014