

Применение гликозаминогликанов в лечении диабетической нефропатии

Л.А.Чугунова, М.В.Шестакова, М.Ш.Шамхалова

Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И.Дедов) РАМН, Москва

Диабетическая нефропатия (ДН) является грозным осложнением сахарного диабета (СД). За последние десятилетия достигнут существенный прогресс в области диагностики и терапии ДН. Наиболее надежным маркером ранней доклинической стадии ДН, является микроальбуминурия - экскреция альбумина от 30 до 300 мг в сут. На этой стадии ДН адекватная терапия может предотвратить развитие необратимых изменений в почках.

До недавнего времени единственным патогенетическим средством, способным устранять внутриклубочковую гипертензию, то есть воздействовать на ведущий механизм развития поражения почек, рассматривались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Как известно, клубочковая гипертензия, развивающаяся вследствие гипергликемии, является не единственным механизмом поражения почек. Гипергликемия вызывает нарушение структуры базальных мембран клубочков почек, что сопровождается снижением синтеза основных структурных компонентов - гликозаминогликанов. Это приводит к потере базальной мембраной зарядоселективности, вследствие чего молекулы альбумина проникают через почечный фильтр. Для восстановления структуры базальной мембраны закономерно применение препаратов из группы гликозаминогликанов.

Ранее нами проведено впервые в России изучение эффективности инъекционной формы сулодексида в терапии ДН [1, 2].

Сулодексид (Вессел Две Ф) - препарат из группы гликозаминогликанов, содержащий быстродвижущуюся гепариноподобную (80%) и дерматановую (20%) фракцию, производится фирмой Alfa Wassermann (Италия). Работа проводилась на базе ЭНЦ РАМН в рамках протокола мультицентрового исследования по применению сулодексида в терапии ДН.

Материалы и методы

Сулодексид применяли у 20 больных СД 1 типа. У 10 больных имела начальная ДН (экскреция альбумина с мочой 30-300 мг/сут), у 10 больных - выраженная ДН (макроальбуминурия свыше 300 мг/сут). Характеристика данных представлена в табл. 1.

Критериями исключения больных из исследования являлись: гиперчувствительность к мукополисахаридам, неопластические заболевания, неудовлетворительная компенсация углеводного обмена, наличие инфекции мочевых путей или других заболеваний

Таблица 1

Некоторые показатели у больных СД 1 типа, прошедших курс лечения сулодексидом ($M \pm m$)

Показатели	Больные с микроальбуминурией (n=10)	Больные с протеинурией (n=10)
Возраст, лет	24,9±2,94	27,9±1,75
Пол, м/ж	5/5	3/7
Длительность СД, лет	14,5±1,63	14,6±1,27
HbA1c, %	8,25±0,32	8,11±0,49

почек, беременность, уровень креатинина выше 150 мкм/л.

Продолжительность курса лечения сулодексидом составила 2 мес. Больные принимали препарат внутрь по 2 капсулы 2 раза в сутки, при отсутствии эффекта (по уровню альбуминурии) доза через 1 мес увеличивалась до 3 капсул 2 раза в день; 1 капсула содержала 250 LSU (липосемических единиц). Эффект терапии оценивался до начала лечения, через 1 мес и по окончании курса лечения (через 2 мес), а также через 1 и 2 мес после отмены препарата.

Обследование включало общие анализы крови и мочи, определение суточной экскреции альбумина с мочой нефелометрическим методом (биохимический анализатор «Abbot Spectrum», США); определение протеинурии; исследование базальной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по клиренсу эндогенного креатинина, содержания в сыворотке крови общего белка и белковых фракций, общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), креатинина, изучались показатели системы гемостаза.

Статистическая обработка результатов проводилась на компьютере с использованием параметрических методов программной системы «Statgraphics». Оценка достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществлялась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У всех больных с микроальбуминурией и у 9 из 10 больных с протеинурией в результате лечения сулодексидом снизился уровень экскреции белка с мочой (табл. 2). У больных с микроальбуминурией достоверно снижалась экскреция альбумина с мочой уже через 1 мес лечения; через 2 мес лечения микроальбуминурия была в норме.

Обследование больных через 1 и 2 мес после курса лечения сулодексидом показало, что альбуминурия оставалась достоверно ниже исходного значения.

У больных с протеинурией экскреция белка с мочой достоверно снижалась только к концу лечения (после 2 мес), достигнутый эффект сохранялся и после отмены

Таблица 2

Динамика СКФ и альбуминурии у больных СД 1 типа на фоне лечения сулодексидом в капсулах (M±m)

Показатель	Микроальбуминурия (n=10)	Протеинурия (n=10)
СКФ, мг/мин		
Исходное	109,3±9,17	86,0±15,56
через 2 мес	104,0±8,1	85,0±12,27
АУ, мг/сут		
Исходное	78,5±12,64	1370,7±307,41
через 1 мес лечения	39,0±15,64*	1368,3±329,16
через 2 мес лечения	18,1±11,40**	965,0±241,33*
через 1 мес после отмены	12,3±9,44**	732,7±176,62*
через 2 мес после отмены	13,21±9,53**	788,2±183,61*

Примечание: АУ - альбуминурия; * p<0.05; ** p<0.01; (по сравнению с исходными данными).

препарата. Максимальная доза препарата (3 капсулы 2 раза в день) в связи с отсутствием эффекта через 1 мес с лечения назначена 2 больным с микроальбуминурией и 5 больным с протеинурией. СКФ в процессе лечения сулодексидом не изменилась в этих группах больных. Согласно полученным данным, положительное действие препарата на состояние клубочкового аппарата почек отмечалось у больных с микроальбуминурией и протеинурией, но эффект сулодексида был более выраженным у больных с начинающейся ДН и достигался меньшей дозой препарата.

Двухмесячный курс лечения пероральной формой сулодексида не вызывал достоверных изменений содержания общего белка, белковых фракций, глюкозы, креатинина, показателей системы гемостаза.

В результате лечения уровни ОХ у больных обеих групп достоверно не изменялись, уровень ТГ у больных обеих групп достоверно снизился (табл. 3).

Таким образом, сулодексид оказывал положительное влияние на состояние клубочкового аппарата почек у больных с различными стадиями ДН, что проявилось в достоверном снижении экскреции белка с мочой. Антипротеинурический эффект препарата наступал в более ранние сроки, был более выраженным и обеспечивался меньшей дозой препарата у больных с начальными стадиями ДН. Результаты нашего исследования согласуются с данными ряда работ, показавших значительный нефропротективный эффект гликозаминогликанов. Дискутируются различные механизмы такого воздействия, в том числе способность гликозаминогликанов тормозить развитие склеротических процессов в почках, восстанавливать

Таблица 3

Динамика показателей липидного обмена на фоне лечения сулодексидом

Показатель	Больные с микроальбуминурией (n=10)	Больные с протеинурией (n=10)
ОХ, ммоль/л		
исход	5,23±0,26	5,57±0,20
2 мес	4,86±0,22	5,74±0,35
ТГ, ммоль/л		
исход	1,54±0,12	1,86±0,28
2 мес	1,20±0,14**	1,30±0,18*

Примечание: ОХ - общий холестерин; ТГ - триглицериды; * p<0.05; ** p<0.01.

образование гепарансульфата - важнейшего структурного элемента базальной мембраны почек [5, 6, 7].

Нами также установлено позитивное влияние препарата на состояние липидного обмена, проявившееся в снижении уровня ТГ. Данные о гиполипидемическом действии сулодексида не противоречат литературным и позволяют говорить о дополнительном механизме нефропротективного эффекта этого препарата [3, 4].

Применение пероральной формы сулодексида не оказывает клинически значимого влияния на показатели гемостаза, позволяет свести к минимуму опасность развития кровотечений, что является важным преимуществом сулодексида перед гепарином, лечение которым требует систематического контроля за системой гемостаза и сопряжено с риском развития кровотечений [5].

Необходимо подчеркнуть, что несмотря на более выраженный позитивный антипротеинурический эффект у больных с микроальбуминурией в обеих группах отмечено достоверное и устойчивое снижение экскреции альбумина с мочой. Исходя из полученных данных, следует рекомендовать больным с протеинурией (выраженная ДН) при показателях 1000 мг/сут и более начинать курс лечения сулодексидом уже с дозы 3 капсулы 2 раза в день. Мы считаем, что использование сулодексида значительно расширяет возможности эффективного лечения диабетического поражения почек.

Литература

1. Воронцов А.В., Дедов И.И., Шестакова М.В., Мильнякая Т.М., Князева А.П. // Проблемы эндокринологии. - 1996. - N3. - С. 14-17.
2. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Воронцов А.В., Дедов И.И. // Терапевтический архив. - 1997. - N6. - С. 34-37.
3. Arsenio L., Strata A. // Clin. Trials J. - 1987. - Vol. 24. - P. 312-314.
4. Diamond J.R. // Kidney Int. - 1988. - Vol. 33. - P. 917-924.
5. Gambaro G., Baggio B. // Nephrol Dial Transplant. - 1996. - Vol. 11. - P. 762-764.
6. Gambaro G., Cavazzana A.O., Luzi P. // Kidney Int. - 1992. - Vol. 25. - P. 376-382.
7. Gambaro G., Venturini A.P., Noonan D.M. // Kidney Int. - 1994. - Vol. 46. - P. 797-806.