

Влияние глюренорма и глибенкламида на течение диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа

Е.П. Каширина, С.М. Брызгалина, М.И. Балаболкин, О.А. Клиценко

Кафедра эндокринологии (зав. — доц. С.М.Брызгалина)
Новокузнецкого института усовершенствования врачей
(ректор — проф. А.А.Луцкий) МЗ РФ, ЭНЦ РАМН, Москва

Диагностика диабетической нефропатии (ДН) на стадии микроальбуминурии позволяет своевременно проводить адекватную терапию и приостановить развитие процесса, который завершается гломерулосклерозом и ХПН [6]. Диагностика ДН на доклинической стадии практически не осуществляется в широком масштабе [8]. С выявлением нефропатии затрудняется лечение СД 2 типа, поскольку производные сульфонилмочевины выводятся почками и усугубляют их поражение. Проблему лечения таких больных в какой-то мере решил синтез сульфониамидов II генерации, выведение которых на 95% идет через желудочно-кишечный тракт (глюренорм), по 50% — через почки и кишечник (манинил), что существенно уменьшило их токсическое действие на почки. Многие эндокринологи считают, что эти препараты могут быть использованы в лечении диабета 2 типа, осложненного нефропатией.

В литературе недостаточно освещен вопрос об эффективности препаратов II генерации в профилактике прогрессирования нефропатии [1-3].

Нами проанализировано влияние препаратов сульфонилмочевины II генерации — глибенкламида (манинила) и глюренорма на течение ДН.

Методы исследования

Для оценки состояния почек проводилось комплексное обследование, определение суточной протеинурии [7], расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по эндогенному креатинину, эффективного почечного плазмотока (ЭПП) с помощью изотопной ренографии [5, 7]; расчет фильтрационной фракции клубочковой фильтрации (ФФ) проводили по формуле:

$$\text{ФФ} = \frac{\text{СКР}}{\text{ЭПП}} \cdot 100\%$$

Показатель ФФ отражает состояние тонуса приносящей и выносящей артериол клубочка и характеризует уровень внутриклубочкового давления; среднее нормальное значение показателя до 20%. Показатель ФФ по своей информативности идентичен функциональному почечному резерву. Расчет индекса проницаемости (J), показывающего среднюю концентрацию белков в клу-

бочковом ультрафильтрате, проводили по формуле:

$$J = \text{белок мочи (мг/л)} \cdot V \text{ (мл/мин.)} / \text{СКФ (мл/мин.)}$$

Индекс проницаемости оценивается в динамике и повышение его при неизменяющейся протеинурии и снижении СКФ подтверждает прогрессирующее нарушение клубочковой проницаемости [7].

Исследовали уровень общего холестерина (ОХ) по Илье, триглицеридов (ТГ) по Nery; коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле Климова; холестерин липопротеидов очень низкой плотности (Х ЛПОНП) вычисляли по формуле Friedvald:

$$\text{Х ЛПОНП} = \frac{\text{ТГ}}{5}$$

холестерин липопротеидов низкой плотности (Х ЛПНП) определяли по [4, 5].

При стандартизации показателей больных с разными пропорциями тела проводили пересчет их на 1,73 м² поверхности тела [7].

Результаты и их обсуждение

В I-ю группу вошли 28 больных диабетом 2 типа. компенсированных приемом глибенкламида 10-15 мг в сут. 2-ю группу составили 19 больных, получавших глюренорм 60-120 мг в сут. Клинико-лабораторная характеристика больных приведена в табл. 1.

У 75% пациентов I-й группы имеет место достоверное повышение суточной протеинурии с 37,86±19,51 до 219,38±37,80 мг/сут (p<0,05), свидетельствующее о прогрессировании ДН, и лишь у 25% больных просматривается тенденция к снижению суточной протеинурии со 189,66±64,48 до 122,4±72,18 мг/сут.

Как видно из табл. 2, прогрессирование ДН отмечается у лиц более старшего возраста, с большей длительностью диабетического анамнеза, с худшими показателями компенсации углеводного обмена как изначальными, так и по окончании срока наблюдения.

У больных со снижением суточной потери белка установлена тенденция к снижению J, повышение СКФ, увеличение ФФ. У больных с нарастанием

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных, получавших глибенкламид и глюренорм

Параметры	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	56,07±1,49	53,1±2,56
Пол, м/ж	4/24	5/15
Длительность заболевания, лет	9,13±1,08	6,5±0,97
Индекс Кетле	29,58±1,08	31,47±1,08
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	9,18±0,43	7,26±0,41
Суточная протеинурия, мг/сут	71,59±21,52	49,1±16,59
СКФ, мл/мин	62,93±5,01	76,51±8,04
ЭПП, мл/мин	673,0±49,91	741,13±94,32
ФФ, %	9,55±1,06	14,70±4,21
J, г/л	1,34±0,51	0,79±0,22

суточной протеинурии выявлено существенное повышение показателя J ($p<0,001$) при не изменившихся показателях СКФ, ЭПП, ФФ, что свидетельствует о доминирующей роли повышения проницаемости базальной мембраны клубочков в прогрессировании ДН.

Длительная терапия глюренормом больных СД 2 типа с клинической стадией ДН привела к стабилизации осложнения у 45% больных, у 55% наблюдалось прогрессирующее течение ДН (табл. 3).

Снижение суточной протеинурии наступило у больных более молодого возраста ($48,20\pm4,87$ лет) с аналогичными показателями массы тела и длительностью заболевания, но с лучшими показателями компенсации углеводного обмена как исходными, так и после лечения. У больных со стабилизацией ДН снижение суточной протеинурии ($p<0,05$) про-

изошло с одновременным уменьшением показателя J ($p<0,05$) и улучшением почечной гемодинамики: повышение СКФ, увеличение ЭПП при не изменившемся значении ФФ.

Прогрессирование ДН, имеющее место у большинства больных данной группы, сопровождалось нарастанием суточной потери белка ($p<0,05$), повышением J ($p<0,05$), ухудшением кровоснабжения почки: снижение СКФ, уменьшение ЭПП, повышение внутриклубочкового давления (показатель ФФ).

Таким образом, лечение глюренормом приводит к стабилизации ДН на стадии клинических проявлений у 35% больных с хорошей компенсацией диабета за счет улучшения проницаемости основной мембраны почечных капилляров и улучшения кровоснабжения почек.

Для установления влияния длительной терапии глибенкламидом и глюренормом на показатели липидного спектра крови мы провели исследование этих показателей до начала наблюдения и через 18 мес. лечения (табл. 4).

У больных, получавших глюренорм, снизился уровень ОХ ($p<0,05$) более значительно, чем у больных, получавших глибенкламид; имело место снижение КА, Х ЛНП, в то время как эти показатели повышались у пациентов, принимавших глибенкламид. Положительная динамика со стороны пировиноградной кислоты ПВК наблюдалась также у больных, получавших глюренорм (снижение показателя до нормального уровня), в то время как среди принимающих глибенкламид наблюдается тенденция к нарастанию ПВК.

На состояние углеводного обмена глюренорм влияет положительно, поддерживая хорошую компенсацию СД.

Таким образом, терапия глюренормом существ-

Таблица 2

Показатели функционального состояния клубочков почек больных, получавших монотерапию глибенкламидом ($M \pm m$)

Параметры	Стабилизация ДН		Прогрессирование ДН	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Протеинурия, мг/сут	189,66±64,48	122,4±72,18	37,86±13,51	53,1±2,56
Возраст, лет	52,86±2,01	—	57,14±1,79	—
Индекс Кетле	28,60±1,93	—	29,92±0,85	—
Длительность СД, лет	6,57±1,90	—	10,03±1,23	—
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	8,72±0,71	8,30±0,41	9,35±0,51	9,61±0,38
СКФ, мл/мин	81,49±13,76	112,28±25,50	56,09±3,48	53,16±3,78
ЭПП, мл/мин	676,0±158,39	626,25±142,7	672,50±51,89	647,0±77,09
J, мг/л	4,21±1,57	1,93±1,01	0,43±0,15	5,58±1,06
ФФ, %	11,13±3,36	17,14±3,66	9,27±1,07	9,37±1,24
Число больных	7	7	21	21

Таблица 3

Показатели функционального состояния клубочков почек у больных диабетом в ходе длительной терапии глюренормом ($M \pm m$)

Параметры	Стабилизация ДН		Прогрессирование ДН	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Протеинурия, мг/сут	45,00±8,66	6,86±5,73	5,31±25,07	180,31±52,53
Возраст, лет	48,0±4,87	—	55,85±2,64	—
Индекс Кетле	31,51±2,94	—	31,45±0,80	—
Длительность СД, лет	6,07±1,56	—	6,73±1,22	—
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	6,86±0,40	6,53±0,30	7,49±0,60	7,11±0,67
СКФ, мл/мин	60,17±3,83	75,73±15,62	85,31±11,49	76,13±10,01
ЭПП, мл/мин	563,17±59,28	857,40±151,67	847,9±135,91	790,67±123,49
Ј мг/л	0,95±0,23	0,05±0,04	0,70±0,31	3,35±1,14
ФФ, %	12,21±1,70	11,26±4,15	13,15±1,94	16,22±5,73
Число больных	7	7	13	13

Таблица 4

Динамика показателей липидного спектра крови, ПВК и среднесуточной гликемии у больных, получавших глибенкламид и глюренорм ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Возраст, лет	56,1±1,5	—	53,1±2,5	—
ОХ, ммоль/л	6,80±0,32	6,69±0,35	6,61±0,27	6,21±0,1
Л-Х, ммоль/л	1,71±0,15	1,57±0,15	1,57±0,12	1,46±0,09
ТГ, ммоль/л	2,31±0,16	2,82±0,26	1,96±0,16	2,17±0,23
КА	3,10±0,03	0,56±0,05	0,39±0,03	0,43±0,05
Х ЛНП, ммоль/л	4,42±0,26	4,65±0,49	4,65±0,28	4,29±0,24
Пируват, ммоль/л	0,12±0,03	0,14±0,02	0,19±0,06	0,09±0,01
Среднесуточная гликемия, ммоль/л	9,18±0,42	9,26±0,32	7,26±0,41	6,93±0,47

венно улучшает показатели липидного обмена, ведет к снижению ОХ, КА, Х ЛНП, ПВК и поддерживает хорошую компенсацию углеводного обмена.

Выводы

1. Лечение глюренормом больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным ДН на стадии клинических проявлений, имеет преимущество перед манилом, поскольку чаще ведет к стабилизации почечного поражения.

2. Терапия глюренормом значительно улучшает показатели липидного спектра крови, ПВК, поддерживает хорошую компенсацию углеводного обмена.

3. Для стабилизации клинической стадии ДН следует раньше назначать глюренорм, так как сни-

жение суточной протеинурии наблюдается у больных с более коротким диабетическим анамнезом.

Литература

1. Грановская-Цветкова А.М. // Пробл. эндокринолог. 1987. Ц № 2. С. 52-54.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б. // Там же. — 1992. - № 1-. С. 4-12.
3. Зефирова Г.С. // Клини. Мед. — 1986. № - 3-. С. 137.
4. Мамаева Г.Г. Диабетическая нефроангиопатия (Диагностика, клиника, лечение с использованием программного введения инсулина): Автореф. Дисс. д-ра мед. наук.-М., 1986.
5. Кассирский И.А. Справочник по функциональной диагностике. ЦМ., 1970, с. 542, 520-522.
6. Шестакова М.В., Дедов И.И., Мухин Н.А., Шереметьева О.В. // Пробл. эндокринолог. 1993. № -3-. С.55-57.
7. Шют Ота. Функциональное исследование почек: Пер. с чеш. — м., 1981, с. 180-188.
8. Moqueuseu C. // Hidney int. Ц 1982. Ц Vol. 4.-Р. 673-675.