

УДК: 616.61-08-039:616.379-008.64

ВПЛИВ СУЛОДЕКСИДУ НА ПРОГРЕСУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ: РЕЗУЛЬТАТИ 24-МІСЯЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ

О.М. Лобода

Відділ еферентних технологій (керівник відділу – д. мед. н. І.О. Дудар), ДУ “Інститут нефрології” НАМН України, Київ

Діабетична нефропатія (ДН) стала одним з найбільш частих станів, що призводять до термінальної хронічної ниркової недостатності (ТХНН), що дозволяє назвати її “медичною катастрофою всесвітнього масштабу”. За потребою в лікуванні методами замісної ниркової терапії (діаліз, трансплантація нирки) цукровий діабет (ЦД) займає перше місце у США та 2-3 місце в Європі [1].

Існують доведені стратегії уповільнення темпів прогресування ДН, ефективність яких залежить від стадії ДН. Це інтенсивна антигіпертензивна терапія, суворий контроль глікемії, застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) та/або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА), низькобілкової дієти (0,6-0,8 г/кг ваги на добу) та статинів [2]. Однак, існує потреба в пошуку нових методів лікування ДН, що можуть ефективно вплинути на швидкість прогресування ниркової патології та подовжити додіалізного період життя хворих з ДН.

При розгляді патогенетичних механізмів розвитку ДН було відзначено, що чималу роль у розвитку цього ускладнення при цукровому діабеті грає порушений синтез гепаран-сульфата - глікозаміноглікану (ГАГ), що входить до складу базальних мембран капілярів клубочків та забезпечує зарядоселективність ниркового фільтру (гіпотеза Steno). Поповнення запасів ГАГ в мембранах судин могло б відновити порушену проникність базальних мембран клубочків нирок та знизити втрати білка із сечею. Перші спроби використати ГАГ для лікування ДН були початі Gambaro

G. і співавт. (1992) на моделі пацюків зі стрептозотоциновим діабетом. Було показано, що раннє призначення ГАГ запобігає розвитку морфологічних змін тканини нирок, потовщенню базальних мембран клубочків, збільшенню мезангіального матриксу і появі альбумінурії. Більше того, навіть більш пізній початок лікування ГАГ при експериментальному діабеті, коли вже були морфологічні ознаки ДН, дозволяв відновити нормальну структуру ниркової тканини і зменшити альбумінурію [3]. Успішні експериментальні дослідження дозволили перейти до клінічних випробувань препаратів, що містять ГАГ, для профілактики й лікування ДН – див. табл. 1 [3-10].

Сулодексид – препарат з групи ГАГ. Відомо, що сулодексид складається із суміші гепариноподібної фракції (80%) і дерматансульфату (20%). Гепариноподібна фракція має подібність до антитромбіну III – фізіологічного антикоагулянту; дерматінова фракція має подібність до кофактору гепарину II – другого інгібітора тромбіну. Встановлено, що сулодексид проявляє антитромботичну, профібронолітичну, антикоагулянтну і вазопротекторну дію на рівні макро- і мікро судин.

Механізми реалізації нефропротекторного ефекту сулодексида залишаються невизначеними. Однак можна припустити наступні впливи сулодексида [9]:

- відновлення негативного аніоного заряду гломерулярної мембрани через посилення синтезу ГАГ або прямого відновлення ГАГ в базальній мембрані клубочка; пригнічення дії ендотеліну, який стимулює тубуло-інтерстиціальний фіброз;
- пригнічення дії ТФР- β 1, який стимулює гіперпродукцію мезангіального матриксу;
- пригнічення гіперплазії мезангіальних клітин.

Результати дослідження впливу сулодексида на ЦД типу 2 та ДН приведені в табл.1.

Таблиця 1

**Основні дослідження впливу сулодексиду у хворих
на ЦД типу 2 та ДН**

<i>Дослі- дження</i>	<i>Дизайн</i>	<i>Альбу- мінурія, мг/добу</i>	<i>n</i>	<i>Трива- ва- лість ліку- вання</i>	<i>Дозу- вання</i>	<i>Результат за альбумі- нурією</i>
Velussi et al., 1996	рандомі- зоване, плацебо- контро- льоване	30-300	24	6 міс.	100 мг/добу per os	зниження (P < 0,01)
Skrha et al., 1997	мульти- центрове, відкрите	30-300 > 300	27	3 тиж.	60 мг/добу в/м	зниження (P < 0,001) не змен- шувалася в 28%
Solini et al., 1997	рандомі- зоване, подвійне сліпе, плацебо- контро- льоване	30-300	12	4 міс.	100 мг/добу per os	зниження (P = 0,033)
G. Gambaro DiNAS, 2002	рандомі- зоване, подвійне сліпе, плацебо- контро- льоване	30-300 > 300	223	4 міс.	per os: 50мг/добу 100 мг/добу 200 мг/добу	зниження (P = 0,03) зниження (P < 0,001) зниження (P < 0,001)

Продовження табл.1

Н. Heerspink et al., 2008	рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контр.	20-300	149	24 тижн.	200 мг/добу per os 400 мг/добу per os	зниження (P = 0,075) зниження (P = 0,78)
---------------------------	---	--------	-----	----------	--	---

Важливо, що за фармакокінетикою 90% сулодексиду адсорбується в ендотелії судин, що перевищує його концентрацію у тканинах інших органів у 20-30 разів. Одна з теоретичних можливостей застосування сулодексиду для лікування хворих на ДН та хронічну хворобу нирок (ХХН) пов'язана зі здатністю пригнічувати синтез цитокінів, особливо ендотеліальними клітинами [9].

Мета роботи. Підвищення ефективності лікування хворих на ДН шляхом гальмування прогресування при застосуванні інгібіторів ІАПФ/ БРА та сулодексиду.

Матеріали та методи дослідження. 50 хворих з ДН та ХХН II-III ст. шляхом рандомізації були розподілені на 2 групи. Критерієм, за яким відбувався розподіл, було включення сулодексиду до комплексного лікування ДН.

До першої групи (основна) увійшло 25 хворих (чоловіків – 10, жінок – 15, середній вік $57,4 \pm 5,1$ років; ХХН II ст. – 12, ХХН III ст. – 13 осіб), які отримували додатково до стандартної терапії (дієта, цукорзнижуюча терапія, ІАПФ/БРА в цільовій або при неможливості досягнути цільову – в максимально переносимій дозі не менше 6 міс., при необхідності корекції АТ додатково – блокатори кальцієвих каналів, селективні β -блокатори (перевага при можливості віддавалася небівололу чи карведілолу), моксонідин, індапамід, статини, корекція анемії препаратами заліза при необхідності) терапію сулодексидом. Сулодексид призначався за схемою: по 600 LSU в/м 10 днів, потім по 250 LSU x 2 per os 3 міс.

Повторення курсу лікування сулодексидом було проведено через 1 рік.

До другої групи (порівняння) було включено 25 хворих (чоловіків – 13, жінок – 12, середній вік $58,1 \pm 5,4$ років; ХХН II ст. – 14, ХХН III ст. – 11 осіб), які отримували тільки стандартну терапію.

Не виявлено достовірних відмінностей у розподілі хворих за статтю та віком, тривалістю ЦД, артеріальної гіпертензії (АГ) та ДН, рівнями протеїнурії, гемоглобіну, холестерину, систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску, компенсацією ЦД та швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) у хворих основної та контрольної груп.

У хворих досліджуваних груп визначалися показники добової протеїнурії, ШКФ до початку лікування, через 12 та 24 міс. після початку лікування.

ШКФ оцінювалася за допомогою формули, отриманої в дослідженні Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) [11].

Отримані дані досліджень були піддані статистичній обробці, що включала ряд параметричних і непараметричних статистичних методів. Дані представлені як середня (M) \pm стандартне відхилення (SD) при нормальному розподіленні показників, або як медіана (25 : 75 перцентилі) при іншому. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $P < 0,05$. Отримані в результаті досліджень цифрові дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

Результати та їх обговорення. Динаміка показників добової протеїнурії та ШКФ представлені на рис. 1 та 2.

Таким чином бачимо, що протягом 2 років зниження протеїнурії відбулося в обох групах: в основній – з 2,1 (1,8:2,4) г/добу до 0,4 (0,2:0,8) г/добу ($P < 0,001$); в групі порівняння – з 1,8 (1,6:2,1)

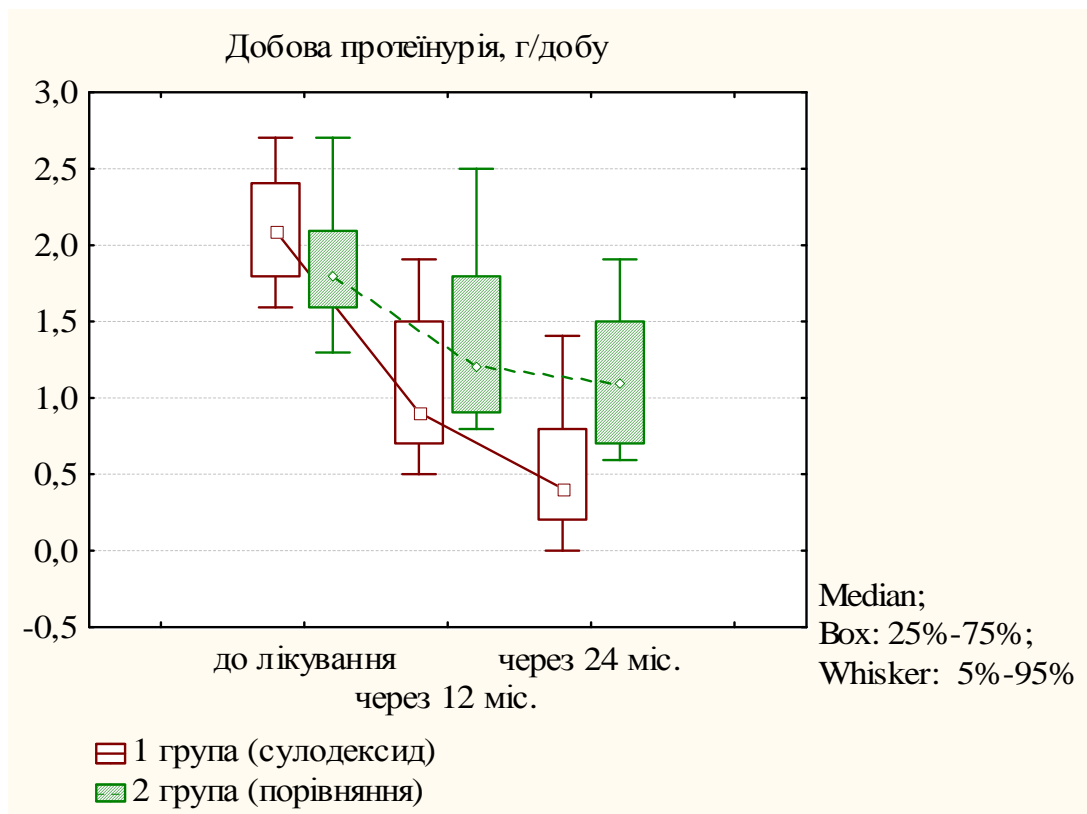


Рис. 1 Динаміка добової протеїнурії в досліджуваних групах.

г/добу до 1,1 (0,7:1,6) г/добу ($P < 0,001$). Різниця в значеннях протеїнурії в досліджуваних групах через 2 роки була достовірною ($P = 0,016$).

При аналізі показника зниження протеїнурії за 2 роки отримані наступні результати: в основній групі зниження становило 1,7 (1,1:1,9) г/добу за 2 роки, а в групі порівняння 0,8 (0,6:1,0) г/добу за 2 роки ($P < 0,001$). Тобто застосування сулодексиду додатково до стандартної терапії сприяло більш вираженому зниженню протеїнурії.

Зниження ШКФ протягом 2 років становило в основній групі з $57,1 \pm 18,4$ мл/хв/1,73 м² до $55,8 \pm 18,1$ мл/хв/1,73 м² ($P = 0,2$); в групі порівняння – з $58,2 \pm 14,9$ мл/хв/1,73 м² до $51,5 \pm 14,5$ мл/хв/1,73 м² ($P < 0,001$). Різниця в значеннях показників ШКФ в досліджуваних групах через один рік була недостовірною ($P = 0,4$).

При аналізі показника зниження ШКФ за 2 роки отримані наступні результати: в основній групі зниження становило 1,9 (0,35:3,7) мл/хв/1,73 м² за 2 роки, а в групі порівняння 7,2 (5,8:8,6)

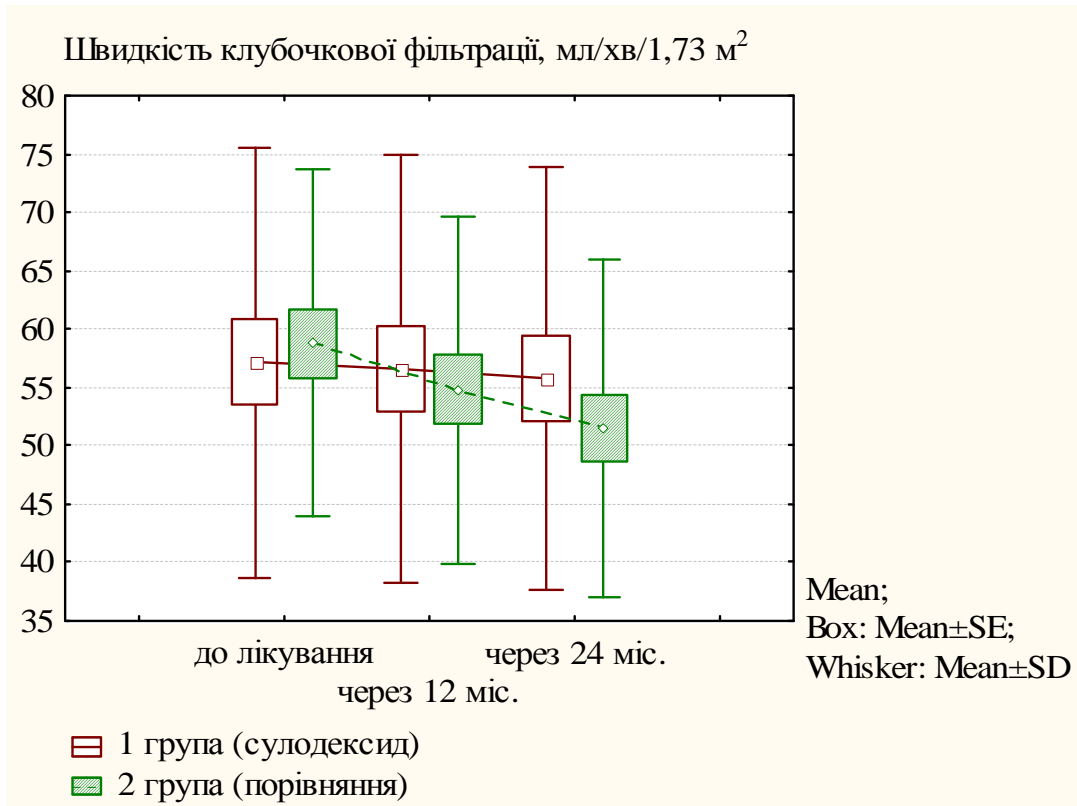


Рис. 2 Динаміка показників ШКФ в досліджуваних групах.

мл/хв/1,73 м² за 2 роки ($P < 0,001$). Тобто в групі порівняння прогресування було набагато швидшим (за показником зниження ШКФ за 2 роки) і це є статистично достовірним.

В основній та групі порівняння після закінчення курсу лікування сулодексидом, тобто через 3 міс. проводився аналіз динаміки частоти та ступеню прояву клінічних ознак. Оцінювалися наступні клінічні ознаки: астеничний синдром, головний біль, запаморочення голови, перебої, біль, в ділянці серця, болі в попереку, дизуричні явища, набряки, задишка, порушення сну, порушення зору, шум у вухах, порушення апетиту, нудота, блювота, спрага, свербіння шкіри, судоми. Ступень прояву оцінювався у балах за допомогою вербальної шкали: 0 - ознака не спостерігається, 1 -

легкий ступінь, 2 - середній ступінь, 3 – високий ступінь прояву симптому.

В основній групі проти групи порівняння спостерігалось достовірне зниження частоти проявів астенічного синдрому ($\chi^2=19,3$, $P<0,001$), запаморочення ($\chi^2=10,4$, $P=0,01$), перебоїв, болі в області серця ($\chi^2=8,5$, $P=0,021$), порушень зору ($\chi^2=13,2$, $P=0,004$). Це може бути пояснене позитивним впливом на мікроциркуляторне русло не тільки в нирках, але й серці, головному мозку та сітківці ока. Зміни інших показників не були статистично достовірними, але спостерігається позитивна тенденція до зменшення частоти та ступеня прояву більшої частини клінічних ознак в основній групі порівняно з групою порівняння. Крім того, у хворих з набряковим синдромом при застосуванні сулодексиду спостерігалось покращення відповіді на діуретичну терапію, що проявлялося в зменшенні частоти та зниженні дози діуретиків.

Частота побічних явищ при застосуванні сулодексиду була наступною: у 1 (4%) хворого при прийомі пероральних форм в перші дні прийому спостерігалися прояви диспепсичного синдрому (неінтенсивні болі в животі, через 20-30 хвилин після прийому препарату, що проходили самостійно та нудота). Після зміни режиму прийому препарату – рекомендований прийом після їди - прояви диспепсичного синдрому зникли. Відміни препарату ці скарги не потребували. Ми не спостерігали алергічних та будь-яких інших негативних (крім вищезазначених) проявів при застосуванні сулодексиду.

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити такі висновки про вплив сулодексиду на клінічний перебіг захворювання та темпи прогресування:

1. Застосування сулодексиду є доцільним з погляду на перебіг та прогресування хвороби. Про це свідчить достовірно більше зниження рівню добової протеїнурії протягом 2 років в основ-

ній групі проти групи порівняння. А також менше зниження ШКФ за 2 роки в основній групі проти групи порівняння.

2. Спостерігалася позитивна динаміка в зменшенні частоти та ступені прояву більшої частини клінічних ознак при застосуванні сулодексиду у пацієнтів з ДН та ХХН II-III стадії. Достовірно нижче після курсу лікування порівняно з групою порівняння була частота таких клінічних ознак, як прояви астеничного синдрому ($\chi^2=19,3$, $P<0,001$), запаморочення ($\chi^2=10,4$, $P=0,02$), перебої, болі в області серця ($\chi^2=8,5$, $P=0,037$), порушення зору ($\chi^2=13,2$, $P=0,004$). При набряковому синдромі застосування сулодексиду покращувало відповідь на діуретичну терапію, що проявлялося в зменшенні частоти та зниженні дози діуретиків.
3. У 1 (4 %) хворих при прийомі пероральних форм в перші дні прийому спостерігалися прояви диспепсичного синдрому. Після зміни режиму прийому препарату – рекомендований прийом після їди – прояви диспепсичного синдрому зникли. Відміни препарату ці скарги не потребували.

ЛІТЕРАТУРА

1. Comparison of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) and modification of diet in renal disease (MDRD) study equations: prevalence of and risk Factors for Diabetes Mellitus in CKD in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) / S. I. McFarlane, P. A. McCullough, J. R. Sowers [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2011. – Vol. 57, Issue 3, Supplement 2. – P. S24-S31.
2. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // AJKD. – 2007. – V. 49, N 2 [Suppl. 2]. – 179 p.
3. Glycosaminoglycans prevent morphological renal alterations and albuminuria in diabetic rats / G. Gambaro, A. O. [Cavazzana](#), P. [Luzi](#) [et al.] // Kidney Int. – 1992. – Vol. 42. – P. 285-291.

4. Glycosaminoglycans oral therapy reduces microalbuminuria, blood fibrinogen levels and limb arteriopathy clinical signs in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus / M. Velussi, A. M. Cernigoi, F. Dapas, A. De Monte // *Diabetes Nutr. Metab.* – 1996. – Vol. 9. – P. 53-58.
5. Glycosaminoglycan sulodexide decreases albuminuria in diabetic patients / J. Skrha, J. Perusicova, P. Pontuch, A. Oksa // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 1997. – Vol. 38. – P. 25-31.
6. Therapy with glycosaminoglycans lowers albumin excretion rate in non-insulin dependent diabetic patients with macroalbuminuria / A. Solini, A. Carraro, I. Barzon, G. Crepaldi // *Diabetes Nutr. Metab.* – 1994. – Vol. 7. – P. 304-307.
7. Glycosaminoglycans delay the progression of nephropathy in NIDDM / A. Solini, L. Vergnani, F. Ricci, G. Crepaldi // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 813-817.
8. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients : the Di.N.A.S. randomized trial / G. Gambaro, I. Kinalska, A. Oksa [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 1615-1625.
9. Lauver D. A. Sulodexide : a renewed interest in this glycosaminoglycan // D. A. Lauver and B. R. Lucchesi // *Cardiovascular Drug Reviews.* – 2006. – Vol. 24, № 3–4. – P. 214-226.
10. Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent albuminuria // H. L. Heerspink, T. Greene, J. B. Lewis [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1946-1954.
11. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) / A.S. Levey, J.P. Bosch, J.B. Lewis et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130 – P. 461-470.

SUMMARY

EFFECT OF SULODEXIDE ON DIABETIC NEPHROPATHY PROGRESSING: RESULTS OF 24-MONTH'S SUPERVISION

Loboda O.M.

(Kyiv)

In the article results of standard therapy in patients with diabetic nephropathy by separately and combination standard therapy with sulodexid are presented. Changes of levels 24 hours' proteinuria and glomerular filtration rate before treatment, in 12 and 24 months after an initiation of treatment are presented. Effectiveness of combined therapy with sulodexide is registered.

