

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ З АНГІОПРОТЕКТОРНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ

В.П. Денисенко, І.І. Топчій, А.О. Несен

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків

Ключові слова: діабетична нефропатія, гемодинаміка, лікування.

Нині тривалість життя хворих на цукровий діабет (ЦД) завдяки досягненням медичної науки значно збільшилася. Та водночас з'явилася нова проблема — судинні ускладнення [1, 4, 9, 10]. Найтяжчі з них — розвиток уражень серця, головного мозку і, особливо, діабетичної нефропатії (ДН) з формуванням артеріальної гіпертензії (АГ) [5, 6].

Для лікування пацієнтів з ДН та АГ використовують три основних класи лікарських засобів з доведеними нефропротекторними та/або кардіопротекторними властивостями — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) та антагоністи кальцію (АК) недигідропіридинової групи пролонгованої дії.

Проте складність медикаментозного лікування при ДН і нефрогенній АГ диктує потребу в пошуку лікарських засобів з ангіопротекторними властивостями, включення яких до комбінованої терапії при порушеннях кровотоку в нирках дасть змогу досягти додаткового ангіопротекторного ефекту. А це своєю чергою допоможе підвищити ефективність лікування загалом завдяки посиленню ефективного кровотоку в основних органах-мішенях і суттєво зменшить ризик розвитку судинних ускладнень [2, 3, 7, 11, 12].

Мета дослідження — визначити ефективність лікарських засобів з ангіопротекторними властивостями, зокрема пентоксифіліну та актовегіну, у хворих з ДН, а також зміни судинної системи чи функціонування основних органів-мішеней під впливом цих препаратів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 150 хворих на ЦД з ДН I—III стадії за класифікацією С.Е. Mogensen (1983), середній вік хворих становив $(53,4 \pm 6,1)$ року. В дослідження не включали хворих із нирковою та вираженою серцевою недостатністю.

Серцеву гемодинаміку вивчали за методом кількісної ехокардіографії з розрахунками параметрів кардіогемодинаміки за Teicholz L. et al. (1972). Оці-

нювали такі показники: кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний об'єми (КСО) лівого шлуночка, індекс маси міокарда (ІММ), фракцію викиду (ФВ), індекс жорсткості міокарда лівого шлуночка (ІЖМ), тиск наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ), розмір правого шлуночка. Для оцінки діастолічної функції лівого шлуночка в усіх хворих вивчали трансмітральний кровотік методом імпульсної доплерехокардіографії. Визначали відношення V_e/V_a (де V_e — максимальна швидкість потоку періоду раннього наповнення, а V_a — максимальна швидкість потоку періоду пізнього наповнення), час сповільнення періоду раннього наповнення (T(спов)е), час ізоволемічного розслаблення (IVRT) та кінцеводіастолічний тиск лівого шлуночка (КДТ).

Функціональний стан нирок визначали за рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) з використанням формули Кокрофта. Нирковий кровотік вивчали методом доплерографії. З кількісних характеристик ренального кровотоку використовували індекс резистентності (RI), який відображає стан стінки судин та їхню еластичність і ступінь опору [2, 9]. Показник обчислювали за формулою:

$$RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$$

де V_{max} — максимальна швидкість артеріального потоку, мм/с, V_{min} — кінцева діастолічна швидкість артеріального потоку, мм/с.

Церебральну гемодинаміку вивчали за допомогою транскраніальної доплерехографії, оцінювали стан кровотоку основними екстра- та інтракраніальними артеріями.

Базисна терапія включала інгібітори АПФ (ІАПФ) лізиноприл або периндоприл та антагоніст рецепторів до ангіотензину II (АРАII) лосартан калію.

Додатково при швидкості клубочкової фільтрації менше, ніж 90 мл/хв, хворим на ДН призначали актовегін (48 осіб); при швидкості клубочкової фільтрації понад 90 мл/хв призначали пентоксифілін (62 особи). Лікарські засоби вводили щоденно

внутрішньовенно крапельно, до 10 на курс лікування. Спостерігали за хворими протягом 1 року.

Результати обробляли методами варіаційної і непараметричної статистики за допомогою пакета прикладних статистичних програм Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз стану кардіальної гемодинаміки до лікування показав, що для хворих із ДН притаманно: підвищення жорсткості міокарда, суттєва діастолічна дисфункція міокарда, подальший розвиток гіпертрофії лівого шлуночка та ранній розвиток дилатації порожнин серця і зниження його інотропної функції (табл. 1).

Після лікування хворих на ЦД із ДН та помірною АГ комбінацією ІАПФ і АРАІ частота досягнення цільового АТ через 1 рік лікування становила 76 %. Простежувався суттєвий кардіопротекторний ефект терапії протягом року спостережень за пацієнтами (див. табл. 1). Отримані результати доводять здатність цих препаратів сприяти регресії ГЛШ, про що свідчить вірогідне зниження показників ІММ та істотне зменшення товщини міокарда ЛШ. Окрім того, з огляду на параметри трансмітрального кровотоку в більшості пацієнтів (48 %) нормалізується діастолічна функція міокарда. Дослідження продемонструвало також суттєве зниження показників кінцеводіастолічного тиску ЛШ — від 9 до 10 %, а також тиску наповнення

ЛШ — від 14 до 15 %. Особливий інтерес викликає ІЖМ, який у цієї категорії хворих практично не змінювався на відміну від інших показників.

У 110 хворих, які на тлі базисного лікування одержували терапію ангіопротекторами, визначено додатковий кардіопротекторний ефект протягом 1 року спостереження. Так насамперед зменшилася діастолічна дисфункція міокарда, що доведено збільшенням співвідношення V_e/V_a та зменшенням $T(\text{упов})_e$ (вірогідними відносно показника до лікування). Простежувалася також тенденція до зменшення КДО, КСО та ІММ лівого шлуночка. Надзвичайно важливим виявилось те, що частота досягнення цільових значень АТ у цієї групи хворих зросла до 88 % за умови постійного вживання препаратів базисної терапії. Також у групі хворих, які приймали ангіопротектори протягом курсу лікування, зменшилася частота гіпертонічних кризів, випадків дестабілізації течії АГ та значно поліпшилося самопочуття.

Найбільш значущий показник функціонального стану нирок — ШКФ (табл. 2) — компенсаторно зростав на початкових стадіях ДН і вірогідно знижувався в міру збільшення стадії хвороби. Не виявлено суттєвої (кореляційно доведеної) залежності ШКФ від величини RI та від рівня артеріального тиску, що вказує на поліфакторність формування ШКФ, серед яких нирковий кровотік є лише одним, можливо, не найсуттєвішим чинником.

Таблиця 1. Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з ДН до та через 1 рік лікування ($M \pm m$)

Показник	До лікування (n = 150)	Через 1 рік лікування		Контрольна група (n = 20)
		Базисна терапія (n = 40)	Базисна терапія та ангіопротектори (n = 110)	
КДО, мл	143,600 ± 3,310	141,328 ± 3,335	140,342 ± 2,089	126,865 ± 3,426
КСО, мл	73,981 ± 5,626*	70,124 ± 4,154	68,236 ± 4,247	42,641 ± 2,655
МШП, см	1,14 ± 0,01*	1,04 ± 0,02	1,09 ± 0,02	0,87 ± 0,03
ЗСЛШ, см	1,13 ± 0,05*	1,10 ± 0,03	1,08 ± 0,04	0,88 ± 0,02
ІММ	157,5 ± 35,5*	124,6 ± 18,8#	122,2 ± 32,2	94,44 ± 11,6
КДТ, мм рт. ст.	11,831 ± 0,619*	10,358 ± 0,612	10,138 ± 0,465	8,628 ± 0,257
ФВ, %	48,481 ± 2,529*	50,142 ± 4,243	52,437 ± 2,498	66,389 ± 1,736
ІЖМ	8,2 ± 0,2*	8,498 ± 0,3	8,576 ± 0,3	6,8 ± 0,3
ТНЛШ, мм рт. ст.	17,954 ± 0,348	15,247 ± 0,321	16,666 ± 0,534	12,154 ± 0,451
V_e/V_a	0,878 ± 0,062*	1,190 ± 0,036#	1,223 ± 0,042*#	1,477 ± 0,058
$T(\text{упов})_e$, мс	0,205 ± 0,007*	0,171 ± 0,007#	0,155 ± 0,006*	0,139 ± 0,006
IVRT, мс	0,109 ± 0,005	0,090 ± 0,005	0,089 ± 0,004	0,074 ± 0,002

Примітка. * Різниця порівняно з групою контролю значуща ($p < 0,05$);

Різниця порівняно з показниками до лікування значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Швидкість клубочкової фільтрації у хворих з ДН до та після лікування ($M \pm m$), мл/хв

Етап спостереження	Контроль (n = 20)	ДН I—III (n = 62)	ДН I—III (n = 48)
До лікування	126,8 ± 12,5	174,6 ± 24,8*	78,8 ± 10,5*
Після базисного лікування	—	136,8 ± 9,4#	106,5 ± 12,4#
Після лікування з використанням ангіопротекторів	—	124,4 ± 8,5# (пентоксифілін)	113,4 ± 6,7# (актовегін)

Примітка. * Різниця порівняно з групою контролю значуща ($p < 0,05$);

різниця порівняно з показниками до лікування значуща ($p < 0,05$).

У динаміці лікування препаратами базисної терапії досягнуто вірогідного нефропротекторного ефекту, який посилювали ангіопротектори. Вибір препаратів ангіопротекторної дії залежно від рівня ШКФ визначався тим, що ми виявили здатність пентоксифіліну зменшувати ШКФ за рахунок вазодилатації у групі хворих, де показник і так був нижчим від норми. Але в умовах ниркової гіперфільтрації пентоксифілін продемонстрував дещо більшу ефективність ніж актовегін.

Під час визначення стану нирок для контролю за лікуванням пацієнтів із ДН та АГ з показників судинного кровотоку ми взяли коефіцієнт RI, оскільки він найменше залежить від показників центральної гемодинаміки; не залежить від функціонального звуження судин, зумовлених активністю ренін-ангіотензинової системи; це практично єдиний з показників ниркового кровотоку, який змінювався вже через 7—10 діб від початку лікування. Ми взяли норму RI $0,61 \pm 0,06$ [10], верифіковану в достатній кількості спостережень.

Виявлено прогресуюче підвищення RI в міру зростання ДН від нормальних значень до величин, що більше ніж у 3 рази перевищують цей показник ($p < 0,01$) при ДН, розпочинаючи з III стадії (табл. 3). При цьому величина коефіцієнта істотно не залежала від абсолютних значень артеріального тиску, але на величину RI впливав сам факт артеріальної гіпертензії.

У процесі антигіпертензивної терапії RI переважно вірогідно зменшувався, а у групі хворих, що приймали ангіопротектори, досягнуто додаткового, вірогідного в підгрупі з ДН III ст., зменшення RI. Причому ступінь зниження показника від виду ангіопротектора не залежала. Так, у випадках застосування базисної терапії з використанням ІАФ

та АРА II спостерігається зниження RI до $1,22 \pm 0,09$, а в разі додаткового призначення ангіопротекторів — до $0,94 \pm 0,04$ ($p < 0,05$).

Динамічне спостереження за хворими, що приймали ангіопротектори, через рік засвідчило збереження досягнутого рівня RI, тоді як у групі пацієнтів, яким було призначено базисну терапію, цей показник був дещо вищим. Таким чином, пентоксифілін або актовегін дають дещо кращий нефропротекторний ефект лікування, аніж сама базисна терапія.

Поліпшення органопротекції на тлі використання вказаних лікарських засобів підтверджується також тим, що в цих хворих досягнуто більшого зменшення рівня мікроальбумінурії чи протеїнурії, ГЛШ та покращення діастолічної функції ЛШ (за результатами спостереження протягом року). Крім того, в цієї категорії пацієнтів доводилося значно рідше коригувати чи змінювати базисну схему лікування, а в низці випадків (12 хворих) вдалося зменшити дози гіпотензивних препаратів.

У хворих з ДН та різними стадіями дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ) вивчено стан церебральної гемодинаміки. ДН супроводжувалася швидкопрогресуючими змінами судин головного мозку та розвитком ДЕ, асоційованими зі стадією нефропатії. Встановлено пряму кореляцію між стадіями ДН та ДЕ, а також стійку зворотну кореляцію між прогресуванням ДН та зниженням величини лінійної швидкості кровотоку (ЛШК) внутрішньомозковими артеріями — розпочинаючи 50 % випадків при ДЕ II стадії і досягаючи суттєвого зменшення ЛШК до 92 % випадків при ДЕ III стадії.

Аналіз темпів розвитку ДЕ продемонстрував, що зміни церебральної гемодинаміки при ЦД розвиваються за типом атеросклеротичної енцефалопатії, але на відміну від неї більше виражені ($p < 0,05$)

Таблиця 3. Індекс резистентності судин нирок у хворих з ДН до та через 2 тиж лікування ($M \pm m$)

Етап спостереження	Контроль (n = 20)	ДН I стадія	ДН II стадія	ДН III стадія
До лікування	0,58 ± 0,06	0,88 ± 0,05	1,22 ± 0,07*	1,54 ± 0,08*
Через 2 тиж базисного лікування	—	0,78 ± 0,05 (n = 8)	0,84 ± 0,05# (n = 12)	1,22 ± 0,09# (n = 10)
Через 2 тиж лікування з використанням ангіопротекторів	—	0,72 ± 0,08 (n = 22)	0,80 ± 0,05# (n = 62)	0,94 ± 0,04# (n = 26)

Примітка. * Різниця порівняно з групою контролю значуща ($p < 0,05$);

різниця порівняно з показниками до лікування значуща ($p < 0,05$).

і характеризуються значно вищим коефіцієнтом прогресування — 3:1 [11].

У динаміці лікування не визначено значущого церебропротекторного ефекту застосованих препаратів базисної терапії. Невірогідне підвищення ЛШК мозковими артеріями залежало лише від рівня АТ. У групі хворих, які одержували ангіопротектори, спостерігалось істотне збільшення ЛШК внутрішньомозковими артеріями, що досягало вірогідних значень при ДЕ III стадії ($p < 0,05$) незалежно від препарату. Отже, призначенням ангіопротекторних засобів, окрім кардіо- та нефропротекторного ефектів, можна досягти і церебропротекторного ефекту.

Таким чином, призначаючи хворим з ДН ангіопротекторні засоби, зокрема пентоксифілін та актовегін, можна одночасно поліпшити стан основних органів-мішеней, досягаючи кардіо-, нефро- та церебропротекторного ефектів.

ВИСНОВКИ

Призначення лікарських засобів ангіопротекторної дії, зокрема пентоксифіліну та актовегіну, на тлі базисної комбінованої терапії з використанням комбінації ІАПФ та АРАІІ дає змогу досягти

суттєвого органопротекторного ефекту в пацієнтів з ДН та синдромом АГ.

Рівень ефективності вивчених лікарських засобів приблизно однаковий, проте препарати потрібно застосовувати з урахуванням рівня ШКФ при ДН.

Кардіопротекторний ефект лікування у пацієнтів з ДН виявляється стійким зменшенням діастолічної дисфункції міокарда та ІММ.

Нефропротекторний ефект підтверджується додатковим зменшенням RI, а також рівня мікроальбумінурії та протеїнурії під час тривалого спостереження за хворими.

У хворих з ДН завдяки дії ангіопротекторних засобів вдається досягти суттєвого церебропротекторного ефекту лікування, який виявляється підвищенням ЛШК.

Для стабілізації органопротекторного ефекту курсове лікування вказаними лікарськими препаратами бажано проводити щорічно, а в разі потреби і двічі на рік.

Перспективним є пошук інших ефективних комбінацій препаратів, які б змогли підвищити рівень органопротекції при ДН та запобігти розвитку хронічної ниркової недостатності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Денисенко В.П. Гемодинаміка у хворих на діабетичну нефропатію // Український терапевтичний журн.— 2005.— № 3.— С. 58—61.
2. Добрынина М.В. Состояние почечной гемодинамики (по данным доплерографии) у детей с гломерулонефритом, осложненным артериальной гипертензией // Ультразвуковая и функциональная диагностика.— 2007.— № 1.— С. 30—36.
3. Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. Лечение артериальной гипертензии при паренхиматозных заболеваниях почек // Здоров'я України.— 2004.— № 6 (91).— С. 28—29.
4. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология.— К.: Здоров'я, 2002.— 320 с.
5. Иванов Д.Д. Диабетична нефропатія та сучасний погляд на її лікування // Ліки України.— 2002.— № 6 (59).— С. 6—8.
6. Иванов Д.Д. Диабетическая болезнь почек // Клиническая практика.— 2008.— № 3 (24).— С. 86—88.

7. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.— К., 2008.— 80 с.

8. Точий И.И. Эпителиально-мезенхимальная трансформация — фактор развития фиброза при хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа — результат дефицита eNOS и механического стресса // Внутрішня медицина.— 2007.— № 6.— С. 30—36.

9. Цветовая дуплексная сонография: Практическое руководство / Под ред. М. Хофера.— М.: Медицинская литература, 2007.— 108 с.

10. Bahlmann F.H., De Groot K., Mueller O. Stimulation of endothelial progenitor cells. New putative therapeutic effects of angiotensin II receptor antagonist // Hypertension.— 2005.— Vol. 45 — P. 526—529.

11. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease // Am. J. Kidney Dis.— 2003.— Vol. 41.— P. 1—9.

12. Rafii S., Lyden D. Therapeutic stem and progenitor cell transplantation for organ vascularization and regeneration // Nat. Med.— 2003.— Vol. 9.— P. 702—712.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ С АНГИОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

В.П. Денисенко, И.И. Топчий, А.А. Несен

Обследовано 20 здоровых лиц, 150 больных с диабетической нефропатией I—III стадии. Изучена кардиальная, почечная и церебральная гемодинамика в процессе лечения. Базисная терапия включала ингибиторы АПФ (ИАПФ) — лизиноприл или периндоприл и антагонист рецепторов ангиотензина II (АРАІІ) — лосартан. Дополнительно в качестве ангиопротекторов назначали актовегин и пентоксифиллин. Лекарственные препараты вводили инфузионно в течение 10 дней. За больными наблюдали в течение 1 года. Анализ полученных данных доказал, что у больных с диабетической нефропатией применение лечебных препаратов с ангиопротекторным действием, а именно пентоксифиллина и актовегина, на фоне базисной комбинированной терапии с применением комбинации ИАПФ и АРАІІ позволяет усилить органопротекторный эффект проводимой терапии.

THE USE OF ANGIOPROTECTIVE PREPARATIONS FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

V.P. Denisenko, I.I. Topchiy, A.O. Nesen

The investigations were held on 20 healthy persons, and 150 patients with diabetic nephropathy of the I-III stage. Cardiac, renal and cerebral hemodynamic was studied in the treatment process. The basic therapy included ACE inhibitor lizinopril or perindopril and antagonist of angiotensin II receptors losartan. Additionally actovegin and pentoxifylline were administered as angioprotectors. The medicinal preparations were administered as infusions for the period of 10 days. The patients were followed-up for 1 year. The analysis of the received data proved that the use of angioprotective preparations, particularly pentoxifylline and actovegin, against the background of the basic therapy with the use of combination of ACEI and (APAI) in patients with diabetic nephropathy allows enhancing of the organoprotective effects of the conducted therapy.