

Лечебный потенциал фитотерапии при диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты сравнительного когортного исследования

Л.П. Мартынюк, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 3,
Л.П. Мартынюк, к.м.н., доцент, кафедра внутренних болезней № 2,
О. Ружицкая, Е. Мартынюк, Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского

Существует высокий риск хронических осложнений из-за наличия микро- и макрососудистых изменений у больных сахарным диабетом (СД). Количество новых случаев этих осложнений увеличивается параллельно с длительностью заболевания. Долгосрочные сосудистые осложнения, связанные с микро- и макроангиопатиями, – это диабетическая нефропатия (ДН) и сердечно-сосудистые заболевания соответственно, причем последние являются одним из основных осложнений и частой причиной смерти у пациентов с СД 2 типа. ДН является серьезным и распространенным осложнением СД, ведущим к терминальной стадии почечной недостаточности почти у 30% больных СД.

➔ Первым проявлением ДН у человека является микроальбуминурия, которая возникает при увеличении прохождения альбумина (важного белка плазмы крови) через барьер клубочковой фильтрации. Даже на ранних стадиях повреждения структуры почек в моче можно выявить альбумин, его концентрация прямо пропорциональна степени дисфункции почечного фильтра. Важность микроальбуминурии как независимого предиктора прогрессирующей болезни почек и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний была продемонстрирована в ряде проспективных и эпидемиологических исследований, в частности у пациентов с СД. Исследования, показали, что риск прогрессирования от нормы до микроальбуминурии, от микро- до макроальбуминурии и от макроальбуминурии до хронической почечной недостаточности составляет 2-3% в год. Чтобы предотвратить или обратить вспять ход ДН, необходимо определить значимые факторы риска.

Понимание патофизиологических механизмов развития микроальбуминурии является ключом к разработке

новых методов лечения, помогает затормозить развитие заболевания и предотвратить более поздние его проявления. Активные формы кислорода, воспалительные цитокины и факторы роста играют ключевую роль в повреждении барьерной функции клубочковой фильтрации.

Внутриклеточные механизмы защиты от активных форм кислорода включают антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутазу – SOD, каталазу и глутатионпероксидазу) и низкомолекулярные антиоксиданты, в т. ч. тиолы (SH-группы).

Хорошо известно, что SH-группы защищают компоненты мембранных липидов от перекисного окисления. Авторы показали (неопубликованные данные), что у пациентов с СД 2 типа уровни SH-групп значительно снижены на различных стадиях хронической почечной недостаточности по сравнению со здоровыми лицами ($68,5 \pm 1,25$ мкмоль/л по сравнению с 120-155 мкмоль/л). Кроме того, содержание малонового диальдегида (конечного продукта перекисного окисления липидов)

у больных СД 2 типа превышает таковое у здоровых лиц ($5,47 \pm 0,20$ мкмоль/л по сравнению с $2,52 \pm 0,09$ мкмоль/л). Это подтверждается данными недавнего исследования, которые показали повышенные уровни маркеров окислительного повреждения белков у пациентов пожилого возраста с преддиабетом и СД.

Стратегия лечения больных СД с микроальбуминурией должна иметь комплексный характер: кроме стандартной антидиабетической терапии необходимы лекарственные средства, снижающие артериальное давление, и препараты, которые защищают почки. Их прием следует начинать как только будет зафиксирована любая степень микроальбуминурии. Применение данных лекарственных средств может восстановить функцию почек.

Известно, что многие препараты растительного происхождения нормализуют обмен глюкозы у больных СД. Большинство данных получено в эксперименте на крысах с химически индуцированным диабетом: исследования продемонстрировали нормализующую уровень гликемии активность, а также улучшение липидного обмена, антиоксидантного статуса и капиллярной функции. Кроме того, некоторые исследования показали преимущества использования препаратов растительного происхождения, в т. ч. расторопши, пажитника, корицы, китайской горькой тыквы, женьшеня и чеснока, для пациентов с СД. Одним из аспектов растущего интереса к растительным препаратам является их общая безопасность, даже при длительном использовании. Все чаще пациенты с СД обращаются за советом к специалистам альтернативной и дополнительной медицины в связи с недостаточной эффективностью стандартных схем лечения. Однако до сих пор нет достаточных данных о клинической результативности фитопрепаратов.

Растительный препарат Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия) является лекарственным средством, которое содержит стандартизированные компоненты травы золототысячника (*Sentaurium* sp.), корня любистка (*Levisticum officinale* Koch) и листьев розмарина (*Rosmarinus officinalis* L.). Это средство доступно на европейском рынке уже более 40 лет. Препарат оказывает мочегонный, спазмолитический, противовоспалительный, антимикробный и нефропротекторный эффекты. Некоторые клинические исследования продемонстрировали терапевтический эффект Канефрона Н у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей и у больных с почечно- или мочекаменной болезнью. В Украине продукт зарегистрирован для моно- или адьювантной терапии острых и хронических инфекций мочевого пузыря (цистита) и почек (пиелонефрита), лечения хронических невоспалительных заболеваний почек (гломерулонефрита, интерстициального нефрита) и профилактики образования моче-вых камней.

Имеются научные данные о противовоспалительных, сосудорасширяющих и спазмолитических свойствах Канефрона Н, а также о способности к снижению проницаемости капилляров клубочковой сети при фильтрации, его используют в качестве поддерживающей дополнительной терапии при СД. Уже показаны некоторые положительные эффекты такой терапии, например нормализация ряда клинико-химических маркеров. Поэтому впервые цель открытого исследования состоит в систематическом изучении эффективности и безопасности лечения Канефроном Н при сочетании со стандартной антидиабетической терапией (фармакотерапия + диета) и применением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с СД и микроальбуминурией, а для оценки лечения использованы различные лабораторные показатели. Полученные эффекты сравнивали с таковыми у когорты пациентов, получавших только стандартную антидиабетическую терапию + ИАПФ.

Материалы и методы

Открытое проспективное рандомизированное в параллельных группах моноцентровое когортное исследование IV фазы проводили в отделении нефрологии Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского у пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией.

Эффективность Канефрона Н в качестве дополнительной терапии в комбинации со стандартной антидиабетической терапией и ИАПФ эналаприлом 20 мг 2 р/сут сравнивали с аналогичным режимом без использования фитопрепарата. Одна покрытая оболочкой таблетка Канефрона Н содержит 18 мг измельченных в порошок травы золототысячника (*Herba centaurei*), 18 мг корня любистка (*Levistici radix*) и 18 мг листьев розмарина (*Folia rosmarini*). Суточная доза – по 2 таблетки 3 р/сут. Стандартная антидиабетическая фармакотерапия включала применение метформина и в некоторых случаях также гликлазида, глимепирида или глибенкламида; эти препараты были назначены в дозе, необходимой для достижения гликемического контроля у каждого индивидуума, на основании характеристик препарата (табл. 1). Период исследования – 6 мес.

Критерии включения:

- диагноз СД 2 типа, установленный по крайней мере за 6 мес до обследования;
- диагностированная микроальбуминурия (>30 мг/сут или >30 мг/л в случайном образце мочи или соотношение альбумин/креатинин в моче $<2,26$ мг/ммоль) в течение как минимум 3 мес до включения в исследование;
- уровень гликозилированного гемоглобина $<9,5\%$;

• хорошо мотивированные пациенты, которые желают и могут принять и выполнять правила участия в исследовании.

СД 2 типа диагностирован в соответствии с критериями, рекомендованными Международной федерацией диабета (International Diabetes Federation – IDF).

Таблица 1. Дозы стандартных антидиабетических препаратов у пациентов обеих групп

Препарат	Суточная доза (мг)
Гликлазид	160-240
Метформин	1500-2000
Глимепирид	2-4
Глибенкламид	5-10

Дозы определены индивидуально в зависимости от уровня гликемии пациента.

Критерии исключения:

- использование исследуемого препарата Канефрон® Н или любого другого лекарственного средства из растительного сырья в течение 3 мес до включения в исследование;

- декомпенсация СД 2 типа, кетоацидоз или гиперосмолярная кома, требующие госпитализации, в предшествующие 6 мес до включения в исследование;

- острый или хронический гепатит, симптомы болезни печени, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), трехкратно превышающий верхнюю границу нормы;

- анамнестические опухоли;

- тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²);

- застойная сердечная недостаточность (III или IV ФК по NYHA);

- беременность;

- злоупотребление алкоголем и наркотиками.

Комитет по этике исследований на людях Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского одобрил данное исследование. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в нем. В ходе госпитализации пациенты были произвольно распределены на две группы. Каждый пациент лично выбрал конверт с указанием группы.

Основными параметрами оценки эффективности сопутствующего лечения Канефроном Н были динамика микроальбуминурии, баланс оксидантной и антиоксидантной систем, а также уровни липидов. В качестве вторичного параметра определяли функцию почек путем оценки скорости клубочковой фильтрации.

Альбумин измеряли по концентрации в утренней моче и экскреции за сутки; кроме того, рассчитывали соотношение альбумин/креатинин в моче. Уровень микроальбуминурии определяли методом иммуноферментного

анализа. Функцию почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта. Белковый состав крови, концентрации креатинина и мочевины определяли с помощью кинетического турбидиметрического метода; уровень С-реактивного белка измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Уровень перекисного окисления липидов оценивали путем измерения концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови с использованием описанного метода. Все параметры для оценки состояния антиоксидантной защиты измеряли в плазме крови. Концентрацию восстановленного глутатиона определяли с помощью метода Элмана. Уровень активности SOD оценивали по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в течение 10 мин при наличии NAD-Н и феназинметосульфата. Концентрации триглицеридов и общего холестерина измеряли с помощью ферментативных методов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – селективным методом седиментации; рассчитывали также уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Для оценки безопасности контролировали уровни аминотрансфераз печени (АЛТ и аспартатаминотрансферазы – АСТ). Пациентов также попросили сообщать о любых нежелательных лекарственных реакциях в ходе лечения.

Данные исследования анализировали с помощью Excel (Microsoft, Редмонд, Вашингтон). Данные показаны в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Независимый t-тест для парных значений использовали для выявления достоверной разницы между обеими группами, а также для обнаружения достоверных отклонений в одной и той же группе до и после лечения. Считалось, что величины $p < 0,05$ отражают статистически значимые различия.

Результаты

Исследование проводилось в период с марта 2010 г. по март 2011 г., в нем участвовали 59 пациентов. Группа исследования состояла из 36 пациентов (25 женщин и 11 мужчин), получавших Канефрон® Н по 2 таблетки 3 р/сут в дополнение к стандартной терапии (антидиабетическая диета и фармакотерапия + эналаприл). 23 пациента контрольной группы (13 женщин и 10 мужчин) получали только стандартную терапию. За обеими группами наблюдали на протяжении всех 6 мес лечения. Группы существенно не отличались по возрасту, полу, времени с момента диагностирования СД, уровню микроальбуминурии, жизненно важным параметрам, уровням липидов, гликемии натощак и концентрации гликозилированного гемоглобина. Значение соотношения альбумин/креатинин в моче подтвердило наличие микроальбуминурии, анализ функции почек выявил I-II стадию хронической почечной недостаточности (табл. 2 и 3).

Таблица 2. Демографические и анамнестические данные в обеих группах при включении в исследование			
Параметр	Исследуемая группа (Канефрон® Н + стандартная терапия, n=36)	Контрольная группа (только стандартная терапия, n=23)	p*
Демографические и анамнестические данные			
Женщины/мужчины (n)	25/11	13/10	>0,05
Возраст (лет)	58,27±1,29	61,81±1,85	>0,05
Длительность заболевания (лет)	8,14±0,46	8,56±1,24	>0,05
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	138,6±1,93	143,48±3,52	>0,05
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	85,00±1,50	91,09±3,11	>0,05
Антидиабетический препарат (n)			
Гликлазид	4	3	–
Метформин	36	23	–
Глимепирид	8	5	–
Глибенкламид	2	1	–
Антидиабетическая диета	36	23	–
Сопутствующие заболевания (n)			
Хронический гастродуоденит	2	1	–
Хронический бронхит	0	1	–
Стабильная стенокардия (II ФК по NYHA)	3	2	–
Хронический холецистит	3	1	–
Остеоартрит	4	2	–

Величины переменных приведены как среднее значение ± среднееквадратичное отклонение;
* различия между группами.

Таблица 3. Микроальбуминурия при включении в исследование и после 6-месячного лечения в исследуемой и контрольной группах					
Параметр	Исследуемая группа (n=36)		Контрольная группа (n=23)		p
	Этап включения	После лечения	Этап включения	После лечения	
Микроальбуминурия (мг/л)	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
Микроальбуминурия (мг/сут)	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
Соотношение альбумин/креатинин (мг/ммоль)	7,39±0,80	3,96±0,36 p ₁ <0,01	10,54±1,54	7,38±0,79 p ₂ <0,05	<0,01

p – различия результатов после лечения между исследуемой и контрольной группой;
p₁ – различия результатов до и после лечения в исследуемой группе;
p₂ – различия результатов до и после лечения в контрольной группе.

Таблица 4. Уровни липидов на этапе включения в исследование и после 6-месячного лечения в исследуемой и контрольной группах

Параметр	Исследуемая группа		Контрольная группа		р
Общий холестерин (ммоль/л)	6,67±0,17	5,91±0,17 p ₁ <0,01	6,24±0,29	6,43±0,24 p ₂ >0,05	<0,05
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	1,23±0,04	1,54±0,06 p ₁ <0,01	1,24±0,05	1,32±0,07 p ₂ >0,05	<0,05
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	4,38±0,16	3,92±0,18 p ₁ >0,05	3,99±0,25	3,98±0,21 p ₂ >0,05	<0,05
Триглицериды (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

р – различия результатов после лечения между исследуемой и контрольной группой;
 р₁ – различия результатов до и после лечения в исследуемой группе;
 р₂ – различия результатов до и после лечения в контрольной группе.

Микроальбуминурия

После 6-месячной терапии микроальбуминурия значительно уменьшилась (показано по экскреции альбумина с мочой в течение 24 ч) в группе, получавшей сопутствующее лечение Канефроном Н, со снижением до уровня нормоальбуминурии у 18 (50%) пациентов. Уменьшение (сравнение исходных данных и результатов после лечения) составило 75,2% в исследуемой и 49,4% в контрольной группе. Кроме того, соотношение альбумин/креатинин существенно уменьшилось по сравнению с исходным значением: на 46,4% в исследуемой и на 30% в контрольной группе. Динамика изменения каждого параметра микроальбуминурии в исследуемой группе существенно превышала (р<0,01) таковую в контрольной группе (табл. 3).

Оксидантный/антиоксидантный статус

Комбинированная терапия привела к значительному (на 38,6%) снижению концентрации малонового диальдегида. Параметры антиоксидантной защиты, активность каталазы, активность SOD и концентрация SH-групп существенно увеличились (на 56,1, 26,7 и 33,3% соответственно) по сравнению с этапом включения (р<0,01) в исследуемой группе; уровень перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус в контрольной группе существенно не отличались. Сравнение параметров между двумя группами выявило выраженные изменения (р<0,01) в пользу группы, получавшей комбинированное лечение (рис. 1).

Уровень липидов

Показатели содержания липидов в исследуемой группе значительно изменились (р<0,01); общий холестерин снизился на 11,4%, холестерин ЛПНП (недостаточно) на 10,5% и концентрация триглицеридов на 42,5%, в то время

как холестерин ЛПВП увеличился на 25,2%. В контрольной группе наблюдалось менее значимое снижение уровня триглицеридов. При сравнении исследуемой и контрольной групп изменения были более заметны в группе наблюдения (табл. 4).

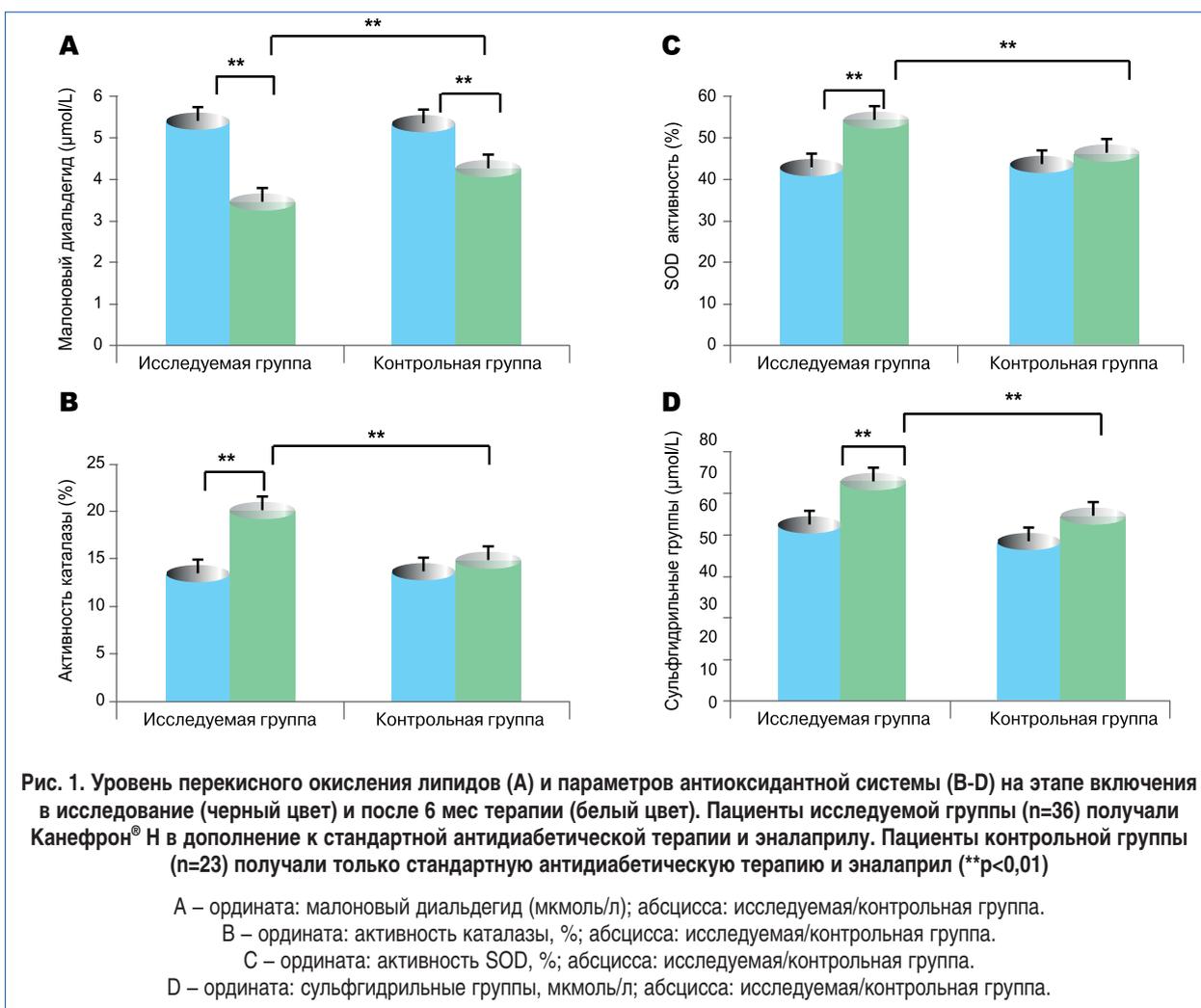
Функция почек

Чтобы оценить функцию почек у пациентов обеих групп, была проанализирована скорость клубочковой фильтрации. Параметры клубочковой фильтрации до и после лечения существенно не отличались. Достоверных различий между двумя группами не показано (рис. 2).

Безопасность

Все пациенты находились под наблюдением и завершили исследование. Соблюдение условий исследования было оценено как «отличное». В 3 случаях в исследуемой группе и 2 случаях в контрольной группе зафиксирован сухой кашель. Эти явления были оценены как не связанные с использовавшейся терапией. Клинико-химический анализ не выявил никаких существенных изменений в уровнях аминотрансфераз печени – АЛТ (исследуемая группа – от 21,38±1,3 до 17,8±1,16; контрольная группа – от 21,27±1,34 до 18,03±1,38) и АСТ (исследуемая группа – от 22,96±0,78 до 20,64±0,75; контрольная группа – от 23,98±0,83 до 20,98±1,01).

Лечение ДН является комплексным, требующим использования препаратов, нормализующих артериальное давление и одновременно защищающих почки. Эти препараты могут обратить вспять повреждение почек и показаны к применению сразу после выявления микроальбуминурии. Ранняя диагностика и последующее лечение сопутствующих заболеваний имеют решающее значение для долгосрочного прогноза и снижают риск возникновения потребности в диализной терапии.

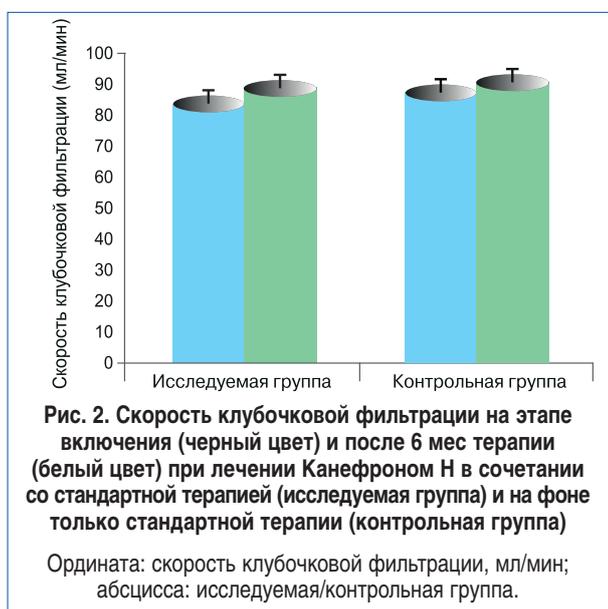


Лечение Канефроном Н в дополнение к стандартным антидиабетическим и антигипертензивным лекарственным средствам значительно снижает уровень микроальбуминурии. У многих (50%) пациентов исследуемой группы содержание альбумина снизилось до уровня нормоальбуминурии. Этого не фиксировали у лиц, получавших только стандартную терапию. Участники обеих групп получали ИАПФ, поэтому наблюдаемое снижение концентрации альбумина в моче у пациентов, принимавших Канефрон® Н, нельзя объяснить снижением артериального давления. Предыдущие исследования показали, что лечение Канефроном Н уменьшает проницаемость почечных капилляров в ходе клубочковой фильтрации. Есть много теорий относительно факторов, инициирующих нарушение клубочковой дисфункции. Большинство из них включают гипергликемию, гиперлипидемию и увеличение количества активных форм кислорода. СД часто является одной из причин гиперлипидемии. Повышенный уровень триглицеридов в плазме крови и низкий уровень ЛПВП связывают

с развитием ДН, а также с сердечно-сосудистыми осложнениями СД. Чтобы лучше понять механизм снижения концентрации альбумина в моче после лечения Канефроном Н, оценивались также уровни липидов и баланс оксидантной и антиоксидантной систем. Результаты исследования показали значительно повышенные уровни ЛПВП и существенно сниженные уровни триглицеридов у пациентов исследуемой группы (позитивную динамику в отношении данного параметра наблюдали лишь в исследуемой группе, что подтверждает благоприятное влияние Канефрона Н на липидный профиль).

Несколько исследований у пациентов с СД 2 типа продемонстрировали нарушение работы системы антиоксидантной защиты и увеличение количества маркеров окислительного повреждения. Свободные радикалы имеют чрезвычайно короткий период полураспада, поэтому в большинстве случаев оксидативный стресс измеряют по специфическим конечным продуктам. В этом исследовании определяли малоновый диальдегид – конечный

продукт перекисного окисления липидов. В исследуемой группе уровни малонового диальдегида были значительно снижены, а интенсивность антиоксидантных защитных механизмов, оценивавшаяся на основе активности SOD и каталазы – существенно повышена. Это имеет особое значение, поскольку известно, что гипергликемия усиливает окислительный стресс путем повышенной продукции супероксида и других активных форм кислорода. Это положительный эффект Канефрона Н в отношении антиоксидантного статуса был впоследствии подтвержден значительным увеличением количества тиоловых групп у пациентов исследуемой группы. Тиолы считаются основными антиоксидантами в плазме крови.



Опубликованные исследования, посвященные изучению растительных или натуральных продуктов, также показали положительные эффекты у пациентов с СД, в частности улучшение обмена глюкозы и липидов, а также их антиоксидантного статуса и функции капилляров. Неизвестно, действует ли Канефрон® Н непосредственно на барьер клубочковой фильтрации либо наблюдаемое улучшение

параметров микроальбуминурии обусловлено уменьшением эндогенных активных форм кислорода, участвующих в повреждении эпителия клубочков. Более детальное изучение механизма такого действия выходит за рамки данного испытания, но представляет большой интерес для будущих исследований.

Ранее сообщалось лишь об одном случае гепатотоксичности, предположительно связанной с терапевтическим применением Канефрона Н. В рамках данного испытания не наблюдалось изменений активности aminotransferаз печени либо любых других неблагоприятных реакций, связанных с Канефроном Н. Эти данные подтверждены в недавнем обзоре, где описаны результаты 17 клинических исследований с участием более 3000 взрослых и детей, которые получали Канефрон® Н в течение 6 мес. Единственным зафиксированным неблагоприятным эффектом был один эпизод кожной сыпи у ребенка с отягощенным анамнезом в отношении тяжелых аллергических реакций. Таким образом, случай гепатотоксичности остается единичным и не имеет какого-либо подтверждения в других исследованиях.

Данные этого исследования свидетельствуют о необходимости включения Канефрона Н в схемы лечения пациентов с СД с поражениями почек на стадии микроальбуминурии. На основе многообещающих результатов этого исследования можно рекомендовать длительный курс поддерживающего лечения Канефроном Н у пациентов с СД 2 типа. Использование Канефрона Н в течение 6 мес характеризовалось хорошим профилем безопасности; не сообщалось о неблагоприятных реакциях, связанных с данным препаратом, повышении концентраций aminotransferаз печени. Чтобы подтвердить результаты этого исследования, следует провести дальнейшие испытания с большим количеством пациентов. ■

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

ИНФОРМАЦИЯ

Источник: The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2014, № 1.