Л.П. Мартынюк, д.м.н., профессор, **Л.П. Мартынюк**, к.м.н., **О.А. Ружицкая**, к.м.н., **Е. Мартынюк**, ГУ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского»

Влияние растительного препарата Канефрон® Н на течение диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: результаты сравнительного когортного исследования

Существует высокий риск хронических осложнений из-за микро- и макрососудистых изменений у больных сахарным диабетом (СД). Частота этих осложнений возрастает 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 причиной смерти у пациентов с СД 2 типа. ДН – серьезное и распространенное осложнение СД, ведущее к терминальной стадии почечной недостаточности практически у 30% больных диабетом. Первым проявлением ДН у человека является микроальбуминурия, которая возникает при увеличении прохождения альбумина, важного белка плазмы, через барьер клубочковой фильтрации.

Даже на ранних стадиях повреждений структуры почек в моче можно найти альбумин, его концентрация прямо пропорциональна степени дисфункции почечного фильтра.

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

Стратегия лечения больных СД с микроальбуминурией должна носить комплексный характер: кроме стандартной противодиабетической терапии, необходимы лекарства, снижающие артериальное давление, и препараты, которые защищают почки.

Растительный препарат Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия) содержит стандартизованные компоненты травы золототысячника (Centaurium 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 показали терапевтический эффект Канефрона Н у пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, почечно-каменной или мочекаменной болезнью. В Украине продукт зарегистрирован для монотерапии или адъювантной терапии острых и хронических инфекций мочевого пузыря (цистит) и почек (пиелонефрит), а также в случаях хронических невоспалительных заболеваний почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит) и в рамках профилактики образования мочевых камней.

Имеются научные данные о противовоспалительных, сосудорасширяющих, спазмолитических свойствах Канефрона Н и его способности к снижению проницаемости капилляров клубочковой сети при фильтрации. Данный препарат 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 в сочетании со стандартной противодиабетической терапией (фармакотерапия и диета) и применением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с СД и микроальбуминурией. Для оценки результатов лечения использованы различные лабораторные показатели. Полученные эффекты сравнивали с таковыми у когорты пациентов, принимавших только стандартную противодиабетическую терапию и ИАПФ.

Материалы и методы

Открытое проспективное рандомизированное в параллельных группах одноцентровое когортное исследование IV фазы проводили с участием пациентов с СД 2 типа и микроальбуминурией в отделении нефрологии клинической базы Тернопольского государственного медицинского университета. Эффективность Канефрона Н в качестве дополнительного лечения наряду со стандартной противодиабетической диетой и фармакотерапией в сочетании с ИАПФ эналаприлом сравнивали с соответствующим показателем для стандартной противодиабетической терапии плюс только эналаприл. Одна покрытая оболочкой таблетка Канефрона Н содержит 18 мг измельченной в порошок травы золототысячника (Herba centaurii), 18 мг корня любистка (Levistici radix) и 18 мг листьев розмарина (Folia rosmarini). Суточная доза – по 2 таблетки 3 р/день и 20 мг эналаприла 2 р/день.

Стандартная противодиабетическая фармакотерапия включает метформин и, в некоторых случаях, также гликлазид, глимепирид или глибенкламид; эти препараты были назначены в дозе, необходимой для достижения гликемического контроля у каждого пациента, на основании характеристик препарата. Длительность периода исследования составила 6 мес.

Критериями включения были:

- диагноз СД 2 типа, установленный по крайней мере за 6 мес до обследования в соответствии с критериями, рекомендованными Международной диабетической федерацией;
- установленная микроальбуминурия (>30 мг/сут, или >3 мг/сут×л в произвольном образце мочи, или отношение альбумин/креатинин в моче <2,26 мг/ммоль) в течение как минимум 3 мес до включения в исследование;
- уровень гликозилированного гемоглобина <9,5%;
- хорошая мотивация, принятие и выполнение правил участия в исследовании.

Критериями исключения были:

- использование исследуемого препарата Канефрон® Н или любого другого лекарственного средства на основе растительного сырья в течение 3 мес до включения в исследование;
- декомпенсация СД 2 типа, кетоацидоз или гиперосмолярная кома, требующая госпитализации, в последние 6 мес до включения в исследование;
- острый или хронический гепатит, симптомы болезни печени, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), 3-кратно превышающий верхнюю границу нормы;
- опухоли в анамнезе;
- тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2);
- застойная сердечная недостаточность (III или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации);
- беременность;
- злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами.

Результаты

Исследование с участием 59 пациентов проведено в период с марта 2010 г. по март 2011 г. Участников рандомизировали на две группы: основную и контрольную. Основная группа включала 36 пациентов (25 женщин и 11 мужчин), получавших Канефрон® Н в суточной дозе по 2 таблетки 3 р/день в дополнение к стандартной терапии (противодиабетическая диета и фармакотерапия + эналаприл). Пациенты контрольной группы (n=23, 13 женщин и 10 мужчин) получали только стандартную терапию. Период наблюдения составил 6 мес. Между группами не было существенных отличий по возрасту, полу, времени с момента диагностирования диабета, уровню микроальбуминурии, витальным показателям, уровням липидов, гликемии натощак и гликозилированного гемоглобина. Альбумин-креатининовый индекс в моче подтвердил установленную микроальбуминурию, анализ функции почек выявил I-II стадию хронической почечной недостаточности.

Таблица. **Микроальбуминурия при включении в исследование и после 6-месячного лечения препаратом Канефрон® Н + стандартная терапия (исследуемая группа) и только стандартная терапия (контрольная группа)**

Параметр	Исследуемая группа (n=36)		Контрольная группа (n=23)		p
	Этап включения	После лечения	Этап включения	После лечения	
Микроальбуминурия, мг/сут×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/24 ч	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
Альбумин / креатинин мочи, 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

Примечания: p – для результатов после лечения между исследуемой группой и контрольной группой; p_1 – по сравнению с результатами на этапе включения в исследуемой группе; p_2 – по сравнению с результатами на этапе включения в контрольной группе.

Микроальбуминурия

После 6-месячной терапии микроальбуминурия значительно уменьшилась (экскреция альбумина с мочой в течение 24 ч) в группе, получавшей сопутствующее лечение препаратом Канефрон® Н. У 18 (50%) пациентов основной группы была зафиксирована нормоальбуминурия. Уменьшение микроальбуминурии (сравнение результатов до и после лечения) составило 75,2% в основной группе и 49,4% – в контрольной. Кроме того, отношение альбумин/креатинин существенно снизилось по сравнению с исходным уровнем: на 46,4% в основной группе и на 30% – в контрольной. Воздействие на каждый параметр микроальбуминурии в основной группе существенно превышало (p<0,01) таковое в контрольной группе (табл.).

Оксидантный/антиоксидантный статус

Комбинированная терапия привела к значительному (на 38,6%) снижению концентрации малонового диальдегида. Параметры антиоксидантной защиты, активность каталазы, супероксиддисмутазы (SOD) и концентрация SH-групп в основной группе значительно увеличились – на 56,1; 26,7 и 33,3% соответственно по сравнению с исходными значениями (для всех сравнений p<0,01). Уровень перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус в контрольной группе существенно не отличались. Сравнение параметров между двумя группами выявило значительные изменения (p<0,01) в пользу группы, получавшей комбинированное лечение.

Уровень липидов

Показатели липидов в основной группе значительно изменились (p<0,01); уровень общего холестерина снизился на 11,4%, холестерина липопротеинов низкой плотности – на 10,5%, триглицеридов – на 42,5%, в то время как уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличился на 25,2%. В контрольной группе наблюдалось менее выраженное снижение уровня триглицеридов в течение периода исследования. При этом степень воздействия терапии на показатели липидов была более значимой в основной группе.

Функция почек

Для оценки функции почек у пациентов обеих групп анализировали скорость клубочковой фильтрации. Параметры клубочковой фильтрации до и после лечения существенно не отличались. Достоверных различий между двумя группами не выявлено.

Безопасность

Все пациенты завершили исследование, соблюдение протокола испытания было оценено как отличное. В 3 случаях в основной группе и 2 случаях в контрольной были зафиксированы нежелательные явления (сухой кашель), охарактеризованные как не связанные с исследуемым препаратом. При клинико-химическом анализе ни в одной из групп не выявлено существенных изменений в уровнях аминотрансфераз печени – АЛТ (основная группа

от 21,38±1,30 до 17,80±1,16; контрольная – от 21,27±1,34 до 18,03±1,38) и аспартатаминотрансферазы (основная группа от 22,96±0,78 до 20,64±0,75; контрольная – от 23,98±0,83 до 20,98±1,01).

Обсуждение

Лечение препаратом Канефрон® Н в дополнение к приему стандартных противодиабетических и антигипертензивных лекарственных средств значительно снизило уровень микроальбуминурии. Более того, у многих (50%) пациентов основной группы содержание альбумина в моче достигло нормативних значений. У больных, получавших только стандартную терапию, не удалось достичь нормоальбуминурии. Участники обеих групп принимали ИАПФ, поэтому наблюдаемое снижение концентрации альбумина в моче у пациентов, получавших Канефрон® Н, нельзя объяснить снижением артериального давления. В предыдущих исследованиях было показано, что лечение препаратом Канефрон® Н уменьшает проницаемость почечных капилляров в ходе клубочковой фильтрации. Существует несколько гипотез патогенеза нарушения клубочковой дисфункции. Большинство из них включают следующие патогенетические факторы: гипергликемию, гиперлипидемию и увеличение количества активных форм кислорода. Одной из причин гиперлипидемии часто является СД. Повышенный уровень триглицеридов в плазме и низкий уровень ЛПВП связывают с развитием ДН, а также с сердечно-сосудистыми осложнениями СД. Для лучшего понимания механизма снижения концентрации альбумина в моче после лечения препаратом Канефрон® Н были исследованы уровни липидов и статус системы антиоксидант/оксидант у пациентов с ДН. Результаты показали значительно повышенные уровни ЛПВП и существенно сниженные уровни триглицеридов у пациентов основной группы. Тем не менее значительное улучшение показателей триглицеридов наблюдали лишь в основной группе. Эти результаты свидетельствуют о том, что Канефрон® Н положительно влияет на уровень липидов.

В ряде исследований у пациентов с СД 2 типа были зафиксированы ослабление системы антиоксидантной защиты и повышение количества маркеров окислительного повреждения. Свободные радикалы имеют чрезвычайно короткий период полураспада, поэтому в большинстве случаев оксидативный стресс оценивают по специфическим конечным продуктам окисления. В настоящем исследовании определяли содержание малонового диальдегида – конечного продукта перекисного окисления липидов. В основной группе уровни малонового диальдегида были значительно снижены. Вместе с тем в этой же группе уровень антиоксидантных защитных механизмов, определенный как активность SOD и каталазы, был значительно повышен. Такой результат имеет особое значение, поскольку известно, что гипергликемия усиливает оксидативный стресс путем повышения продукции супероксида и других активных форм кислорода. Этот положительный эффект препарата Канефрон® Н в отношении антиоксидантного статуса был впоследствии подтвержден значительным увеличением количества тиоловых групп у участников, получавших указанное средство на растительной основе. Тиолы считаются основными антиоксидантами в плазме. В клинической практике возрастает интерес к антиоксидантной терапии, поскольку оксидативный стресс играет ключевую роль в прогрессировании хронической почечной недостаточности.

В исследованиях, посвященных изучению растительных или натуральных продуктов, также показаны положительные эффекты у пациентов с СД, в частности улучшение обмена глюкозы и липидов, а также антиоксидантного статуса и функции капилляров. Вопрос о том, 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, все еще остается без ответа. Более детальное исследование механизма такого действия выходит за рамки данного исследования, но представляет большой интерес для будущих научных работ.

Ранее сообщалось лишь об одном случае гепатотоксичности, вероятно, связанной с терапевтическим применением Канефрона Н.

В настоящем исследовании после 6-месячной терапии не отмечалось изменений активности аминотрансфераз печени либо любых других неблагоприятных реакций, связанных с приемом препарата Канефрон® Н. Эти данные соответствуют результатам недавнего обзора 17 клинических исследований с участием более чем 3 тыс. взрослых и детей, которые получали Канефрон® Н в течение 6 мес. Согласно результатам обзора, единственным зафиксированным неблагоприятным эффектом был один эпизод кожной сыпи у ребенка с тяжелыми аллергическими реакциями в анамнезе.

Таким образом, случай гепатотоксичности остается единственным, каких-либо подтверждений в других исследованиях на сегодня не получено.

Выводы

Результаты исследования подтверждают необходимость включения препарата Канефрон® Н в схемы лечения пациентов с СД и поражениями почек на стадии микроальбуминурии. На основе таких многообещающих данных пациентам с СД 2 типа можно рекомендовать длительный курс поддерживающего лечения препаратом Канефрон® Н.

Использование Канефрона Н в течение 6 мес было безопасным; не сообщалось о неблагоприятных реакциях, связанных с терапией этим препаратом. Его прием не влиял на уровень аминотрансфераз печени. Это соответствует уже известному профилю безопасности Канефрона Н, установленному в других клинических исследованиях. Чтобы подтвердить результаты, полученные в данной работе, следует провести дальнейшие исследования с участием большего количества пациентов.

Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.

Martynyuk L. et al. Effect of the herbal combination Canephron N on diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus: results of a comparative cohort study. J Altern Complement Med. 2014 Jun; 20 (6): 472-478.