М. В. Шестакова, М. Ш. Шамхалова, Т. Ю. Уханова, М. Г. Рындина, И. И. Дедов

ГЛЮРЕНОРМ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ

Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

Глюренорм (гликвидон) является пероральным сахаропонижающим средством второго поколения из группы сульфонилмочевины. Этот препарат синтезирован и впервые применен в клинической практике для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета (диабета II типа) уже более 20 лет назад. В отличие от других препаратов глюренорм оказывает краткосрочное действие, что позволяет легко и быстро корригировать гипергликемию без опасения развития длительной гипогликемии [6]. Кроме того, глюренорм является единственным сахаропонижающим препаратом, который практически не выделяется почками [6] и, следовательно, должен быть безопасен при применении у больных с заболеваниями почек. Последнее свойство крайне важно для больных сахарным диабетом, поскольку у 40—45% из них развивается тяжелейшее осложнение — диабетическая нефропатия (ДН) [5].

Задачей нашей работы явилось изучение влияния глюренорма на функциональное состояние почек у больных сахарным диабетом II типа, имеющих различную степень выраженности ДН, а также исследование его воздействия на функцию эндотелия сосудов, поскольку именно сосуды микроциркуляторного русла являются основной мишенью при развитии поздних осложнений сахарного диабета.

Материалы и методы

Обследован 31 больной инсулиннезависимым сахарным диабетом в возрасте от 36 лет до 71 года с длительностью заболевания от 1 года до 35 лет. Из исследования были исключены больные, имеющие инфекцию мочевыводящих путей, мочекаменную болезнь или анамнестические указания на заболевание почек иного генеза (не связанного с диабетом).

Контрольной группой служили 8 здоровых добровольцев, у которых были исключены заболевания почек, артериальная гипертензия и наследственная отягощенность по сахарному диабету.

Из 31 больного, прошедшего полный курс обследования, 8 находились только на диетотерапии и служили группой сравнения, остальные 23 человека ранее получали медикаментозную терапию препаратами сульфонилмочевины группы глибенкламида (манинил), глипизид (минидиаб) или гликлазида (диабетон, предиан) и в целях исследования были переведены на монотерапию глюренормом (фирма "Boehringer Ingelheim", Австрия) в дозе от 30 мг (1 таблетка) до 120 мг (4 таблетки) в сутки в два приема.

Больные, получавшие лечение глюренормом, были разделены на 2 группы: 1-я группа (10 человек) — без лабораторных признаков поражения почек (отсутствие протеинурии, отеочного синдрома, артериальной гипертензии), 2-я группа (13 человек) — с наличием ДН (выраженная протеинурия, артериальная гипертензия; у 6 больных — умеренная степень хронической почечной недостаточности — ХПН, креатинин сыворотки крови до 200 мкмоль/л). Сравнительная характери-

стика больных этих групп по основным клинико-лабораторным показателям представлена в табл. 1.

Функциональное состояние почек оценивали по следующим параметрам: скорости клубочковой фильтрации — СКФ (ее определяли методом клиренса эндогенного креатинина, рассчитанного за сутки; полученные результаты соотносили со стандартной поверхностью тела — 1,73 м²); экскреции альбумина с мочой за сутки — альбуминурии (исследовали методом радиоиммунологического анализа с применением наборов фирмы "Cope", Финляндия); экскреции белка с мочой за сутки (стандартный метод с использованием сульфосалициловой кислоты).

Функциональное состояние сосудистого эндотелия оценивали по концентрации в плазме крови вазоактивных факторов эндотелия — эндотелина-1 (ЭТ-1) и простаглицина (ПГІ₂). Исследовали также синтез тромбоцитарного сосудосуживающего фактора — тромбосана (ТХ) А₂. Содержание ПГІ₂ определяли по его стабильному метаболиту 6-кето-ПГF₁, а ТХА₂ — по стабильному метаболиту ТХВ₂. Все три фактора (ЭТ-1, 6-кето-ПГF₁ и ТХВ₂) определяли методом радиоиммунологического анализа с применением наборов фирмы "Amersham" (Великобритания).

Качество компенсации углеводного обмена оценивали по величине гликированного гемоглобина (Hb A_{1c}), определяемого хроматографическим методом с использованием микроколонок. В норме этот показатель составляет 8%. Все исследования проводили до лечения глюренормом, а также через 3 и 6 мес после назначения препарата.

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных сахарным диабетом II типа, включенных в исследование

Показатель	Больные, получавшие диетотерапию (n = 8)	Больные, получавшие сахаропонижающие препараты	
		ДН (-) (n = 10)	ДН (+) (n = 13)
Пол (м/ж)	3/5	5/5	6/7
ИМТ, кг/м ²	26,2 ± 2,1	27,5 ± 2,7	27,9 ± 3,1
Возраст, годы	52,1 ± 4,6 (2)	55,2 ± 3,8	61,4 ± 2,8 (0)
Длительность диабета, годы	5,9 ± 1,9 (2)	4,6 ± 1,4 (2)	13,5 ± 2,6 (0, 1)
Hb A _{1c} , %	8,5 ± 0,3 (1, 2)	9,8 ± 0,6 (0, 2)	11,0 ± 0,7 (0, 1)
АД _{ср} , мм рт. ст.	100,2 ± 3,5 (2)	99,7 ± 4,4 (2)	110,6 ± 3,7 (0, 1)

Примечание. Здесь и в табл. 3 в скобках указаны группы обследованных, в сравнении с которыми установлены достоверные (p < 0,05) различия: 0 — больные, получавшие только диетотерапию, 1 — больные 1-й группы, 2 — 2-й группы, К — лица контрольной группы. ДН (-) и ДН (+) — соответственно отсутствие и наличие ДН. ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Влияние терапии глюренормом на функциональное состояние почек больных сахарным диабетом II типа

Показатель	Больные, получавшие диетотерапию (n = 8)	Больные, получавшие глюренорм		
		1-я группа (n = 10)	2-я группа	
			ХПН (-) (n = 7)	ХПН (+) (n = 6)
Креатинин крови, мкмоль/л:				
исходные данные	83,3 ± 4,4	73,0 ± 3,4	80,6 ± 8,9	158,7 ± 8,8
через 3 мес	83,0 ± 4,4	77,0 ± 5,1	83,9 ± 6,6	155,8 ± 10,0
через 6 мес	93,8 ± 3,5	84,4 ± 3,3	92,3 ± 7,6	142,5 ± 6,3
СКФ, мл/мин:				
исходные данные	114 ± 8	118 ± 10	76 ± 5	45 ± 3
через 3 мес	110 ± 5	115 ± 8	72 ± 6	51 ± 5
через 6 мес	100 ± 7	112 ± 5	104 ± 6*	70 ± 9*
Альбуминурия, мг/сут:				
исходные данные	48 ± 28	87 ± 36	-	-
через 3 мес	41 ± 19	80 ± 29	-	-
через 6 мес	99 ± 33	52 ± 12	-	-
Протеинурия, мг/сут:				
исходные данные	-	-	857 ± 128	1760 ± 262
через 3 мес	-	-	801 ± 130	1213 ± 220
через 6 мес	-	-	605 ± 98	1137 ± 182*

Примечание. Здесь и в табл. 3 звездочка — достоверное ($p < 0,05$) отличие от исходных показателей. ХПН (-) и ХПН (+) — соответственно отсутствие и наличие ХПН.

Результаты и их обсуждение

I. Влияние глюренорма на качество метаболического контроля

Больные контрольной группы, получавшие только диетотерапию, до начала исследования находились в состоянии компенсации углеводного обмена (уровень $Hb A_1$ в среднем составлял 8,5% при норме до 8%). Через 6 мес наблюдения эти больные по-прежнему находились в состоянии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена ($Hb A_1$ 8,8%), что не требовало назначения пероральных сахарпонижающих препаратов. У больных 1-й группы (ранее получавших пероральные сахарпонижающие препараты, не имевших поражения почек) исходное состояние метаболического контроля расценивалось как удовлетворительное (уровень $Hb A_1$ в среднем по группе составлял 9,8%). После замены терапии у этих больных на глюренорм и введения более строгого контроля диеты через 6 мес уровень $Hb A_1$, отражающий степень метаболического контроля, снизился до 8,8%. У больных 2-й группы, имевших выраженное поражение клубочкового аппарата почек, перевод на терапию глюренормом сопровождался стабилизацией углеводного обмена и значимым снижением уровня $Hb A_1$ — с 11 до 9,8% через 6 мес наблюдения ($p < 0,05$).

II. Влияние глюренорма на функциональное состояние почек

У больных контрольной группы, получающих диетотерапию, через 6 мес наблюдения отмеча-

лось двукратное увеличение альбуминурии (с 48 ± 29 до 99 ± 33 мг/сут), недостоверное вследствие больших колебаний индивидуальных значений альбуминурии. СКФ в этой группе больных имела тенденцию к снижению (со 114 ± 8 до 100 ± 7 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$). У больных, получающих глюренорм, отмечалась тенденция к снижению микроальбуминурии в 1-й группе и протеинурии во 2-й (табл. 2). СКФ в процессе лечения практически не изменялась, а у больных, имевших выраженное поражение почек, лечение глюренормом сопровождалось даже некоторым увеличением СКФ (см. табл. 2).

Отдельно проанализирована группа больных с начальными проявлениями ХПН вследствие прогрессирования ДН (6 человек). В этой группе также отмечалось увеличение СКФ и снижение протеинурии (см. табл. 2).

III. Влияние глюренорма на вазоактивные факторы эндотелия

В процессе лечения глюренормом была оценена динамика концентрации в крови сосудосуживающих факторов — TxA_2 и ЭТ-1 и сосудорасширяющего фактора — PGI_2 .

У больных контрольной группы через 6 мес наблюдения концентрация PGI_2 в плазме крови практически не изменилась, в то время как концентрации TxA_2 и ЭТ-1 несколько повысились (табл.3). В группах больных, получавших лечение глюренормом, как у больных без клинических признаков поражения почек (1-я группа), так и у больных с выраженной ДН (2-я группа), через 6 мес лечения отмечалось значимое снижение содержания в плазме крови TxA_2 при стабильном содержании ЭТ-1 и PGI_2 (см. табл. 3).

Глюренорм является единственным препаратом из группы сульфонилмочевины, который на 95% выводится из организма через билиарную систему, и только на 5% — через почки [6]. Поэтому можно предположить, что даже в случае

Таблица 3

Влияние терапии глюренормом на содержание вазоактивных факторов в плазме крови

Показатель, пг/мл	Контрольная группа (n = 8)	Больные, получавшие диетотерапию (n = 8)	Больные, получавшие глюренорм	
			1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 13)
PGI_2:				
исходные данные	413 ± 101	391 ± 78	317 ± 93	323 ± 92
через 3 мес	-	422 ± 54	430 ± 76	384 ± 81
через 6 мес	-	484 ± 79	354 ± 53	328 ± 53
TxA_2:				
исходные данные	364 ± 95 (0, 1, 2)	124 ± 15 (К, 2)	169 ± 36 (К, 2)	990 ± 142 (К, 0, 1)
через 3 мес	-	151 ± 32	158 ± 40	427 ± 127*
через 6 мес	-	187 ± 29*	128 ± 46	463 ± 59*
ЭТ-1:				
исходные данные	1,3 ± 0,3 (2)	1,4 ± 0,1 (2)	1,7 ± 0,2 (К, 0)	2,1 ± 0,2 (К, 0)
через 3 мес	-	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,2
через 6 мес	-	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	2,0 ± 0,2

выраженного снижения функции почек (что нередко наблюдается у больных сахарным диабетом) риск отрицательного воздействия препарата на почки, его накопления в крови и развития длительной гипогликемической реакции практически исключен. Однако нам встретились лишь единичные исследования, в которых целенаправленно изучалось воздействие глюренорма на функциональное состояние почек, причем без учета стадии ДН [1].

При детальном исследовании функционального состояния клубочкового аппарата почек мы выявили, что у больных, не имеющих диабетического поражения почек или имеющих лишь начальную стадию ДН (микроальбуминурию), СКФ на фоне лечения глюренормом практически не изменялась, а экскреция альбумина с мочой имела тенденцию к снижению. В то же время у больных с выраженной ДН (даже на стадии начальной ХПН) лечение глюренормом в течение 6 мес сопровождалось не только снижением протеинурии, но и значимым увеличением СКФ. Оба эти эффекта (снижение протеинурии и повышение СКФ) свидетельствуют об улучшении функционального состояния почек. Не вызывает сомнений, что оба эти эффекта были прямо или косвенно связаны с лечением глюренормом, поскольку у больных контрольной группы, получавших только диетотерапию, за 6 мес наблюдения отмечалась обратная тенденция — повышение альбуминурии и некоторое (недостовверное) снижение СКФ.

Оставалось неясным, каким же образом (посредством каких механизмов) глюренорм оказывает положительное воздействие на почки. Прямое влияние глюренорма на почки, по-видимому, исключено, поскольку препарат не выводится почками и, следовательно, не вступает в прямой контакт с почечными структурами. Улучшение компенсации углеводного обмена на фоне лечения глюренормом и более строгой диеты, несомненно, могло бы способствовать снижению альбуминурии. Однако снижение альбуминурии у больных с начальной стадией нефропатии наблюдается, как правило, после более длительного, чем 6 мес, периода поддержания компенсации или субкомпенсации сахарного диабета [4], а у больных с выраженным поражением почек (особенно на стадии ХПН) компенсация сахарного диабета вовсе не дает антипротеинурического эффекта [9].

Мы предположили, что достаточно быстрое (в течение 3—6 мес) положительное воздействие глюренорма на функциональное состояние почек может быть опосредовано его системным эффектом, связанным с влиянием на стенку сосудов и пристеночные компоненты крови (тромбоциты) в процессе циркуляции.

В последние годы стало известно, что эндотелиальная выстилка сосудов является мощным эндокринным органом, продуцирующим различные факторы, в том числе регулирующие тонус сосудов [2]. К этим факторам относятся сосудосуживающий ЭТ-1 и сосудорасширяющий ПГ₁ [2]. В тромбоцитах синтезируется другой вазоактивный фактор, вызывающий спазм сосудов, — ТХА₂. Все эти факторы, регулируя тонус сосудов (в частно-

сти, почечных), способны модулировать почечную гемодинамику (повышать или снижать СКФ). Кроме того, ТХА₂ также может оказывать непосредственное воздействие на проницаемость почечного фильтра, повышая альбуминурию [7].

При обследовании больных сахарным диабетом II типа мы обнаружили, что при наличии выраженной ДН (включая стадию начальной ХПН) исходное содержание ПГ₂ в плазме крови не отличалось от нормальных значений, в то время как содержание ТХА₂ и ЭТ-1 достоверно превышало норму. Эти данные согласуются с результатами, полученными Р. Craven и соавт. [3] и К. Takahashi и соавт. [8]. Уже через 3 мес после начала лечения глюренормом наблюдалось значительное снижение концентрации ТХА₂ в плазме крови при стабильном содержании ЭТ-1 и ПГ₂. Эти изменения сохранились и в течение последующих 6 мес лечения. Следовательно, лечение глюренормом позволило изменить исходное преобладание вазоконстрикторов в сторону вазодилататоров. Такой сдвиг баланса простагландинов под влиянием глюренорма, вероятно, и обеспечивает улучшение внутрипочечной гемодинамики у больных с выраженной ДН, что проявляется повышением СКФ. С другой стороны, снижение содержания ТХА₂ в плазме крови в процессе лечения глюренормом может объяснить и наблюдаемое уменьшение альбуминурии и протеинурии у больных сахарным диабетом, поскольку ТХА₂ оказывает непосредственное повреждающее воздействие на структуру почечного фильтра [7].

Снижение содержания ТХА₂ под влиянием лечения глюренормом может давать благоприятный эффект, устраняя опасность развития тяжелых сосудистых осложнений при сахарном диабете II типа. Во-первых, с учетом того что ТХА₂ является мощным стимулятором агрегации тромбоцитов и тромбообразования [7], снижение его содержания в крови при лечении глюренормом может давать выраженный антитромботический эффект и улучшать реологию крови. Во-вторых, уменьшением концентрации ТХА₂ можно объяснить снижение системного артериального давления, наблюдаемое при длительном применении глюренорма у больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией [1].

Таким образом, детальное изучение функции почек и состояния сосудистого эндотелия у больных сахарным диабетом II типа показало, что применение глюренорма при наличии выраженной почечной патологии не только безопасно, но и оказывает благоприятное воздействие на внутрипочечную гемодинамику, а также дает антипротеинурический эффект.

Выводы

1. Терапия глюренормом в терапевтических дозах не дает нефротоксического эффекта, а напротив, сохраняет и поддерживает фильтрационную функцию почек, в том числе и у больных с начальной стадией ХПН (при содержании креатинина сыворотки крови до 200 мкмоль/л).

2. Терапия глюренормом в течение 3 и 6 мес вызывает достоверное снижение продукции сосу-

досуживающего фактора — ТХА₂, что, вероятно, обеспечивает улучшение внутривисочечной гемодинамики и дает антипротеинурический эффект у больных с выраженной ДН.

3. Терапия глюренормом существенно не влияет на продукцию факторов, вырабатываемых эндотелием сосудов (ПГ₂ и ЭТ-1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лиммер Й., Кениг Э., Профозич В. и др. // Диаб. кроат. — 1992. — Т. 20, приложение 1. — С. 3—19.
2. Anggard E. E. // J. Endocrinol. — 1990. — Vol. 127. — P. 371—375.
3. Graven P. A., Melhem M. F., DeRubertis F. R. // Kidney int. — 1992. — Vol. 42. — P. 937—946.
4. Dahl-Jorgensen K., Brinchmann-Hansen O., Hanssen K. F. et al. // Brit. med. J. — 1986. — Vol. 293. — P. 1195—1199.
5. Hasslacher Ch., Ritz E., Wahl P., Michael C. // Nephrol. Dial. Transplant. — 1989. — Vol. 4. — P. 859—863.
6. Koss F. W., Kopitar Z., Hammer R. // Diab. Croat. — 1976. — Vol. 5. — P. 355—371.
7. Lecrubier C., Samata M. // Vascular Complications of Diabetes. — 1994. — P. 9—21.
8. Takahashi K., Ghatei M., Lam H.-C. et al. // Diabetologia. — 1990. — Vol. 33. — P. 306—310.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.379-008.64-082

Е. А. Жук, В. А. Галенок, Н. И. Селезнева, Т. А. Анисимова, Т. А. Мефодьева

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЕВРОПЕЙСКОЙ ПРОГРАММЫ "ДИАБКЭА" ("DIABSCARE") У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В НОВОСИБИРСКЕ

Кафедра внутренних болезней с пропедевтикой внутренних болезней (зав. — проф. В. А. Галенок) педиатрического факультета Новосибирского медицинского института, муниципальная городская клиническая больница № 1 (главный врач В. Ф. Коваленко), муниципальная городская больница № 14 (главный врач Г. Ю. Лоскутников), Новосибирск

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины, что обусловлено его широким распространением, клиническим полиморфизмом, тяжестью осложнений. СД при отсутствии хорошо организованной медицинской и социальной помощи больным ведет к ранней инвалидизации, повышению летальности и сокращению ожидаемой продолжительности жизни. В промышленно-развитых странах частота выявления СД в популяции составляет 4—5%. Распространенность СД увеличивается во всех странах мира [1]. Пятая часть популяции больных страдает СД I типа (инсулин-зависимым).

В 1989 г. ВОЗ и Международная диабетическая федерация на встрече в Сен-Винсенте при участии Европейской ассоциации по изучению СД приняли декларацию по оказанию помощи больным с этим заболеванием. На основе декларации была разработана программа "Диабкэа" ("Diabscare"). Для ориентировочной оценки проблемы в разных странах Европейским региональным бюро ВОЗ предложен макет информационного листа о больном СД.

Целью настоящего исследования было выявление особенностей клинической феноменологии СД I типа, состояния служб здравоохранения для выработки оптимально возможных решений, которые позволят в условиях нестабильной социально-экономической ситуации определить пути и

9. Viberti G. C. // Current Therapy in Nephrology and Hypertension / Ed. R. Glasscock. — Toronto, 1987. — P. 109—113.

Поступила 12.09.95

M.V. Shestakova, M.Sh. Shamkhalova, T.Yu. Ukhanova, M.G. Ryndina, I.I. Dedov - GLURENORM IN DIABETIC NEPHROPATHY: EFFECTS ON RENAL FUNCTION AND VASCULAR ENDOTHELIUM

Summary. Study of the effects of glurenorm, an oral sugar-reducing drug, on renal function and vascular endothelium in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus at different stages of diabetic involvement of the kidneys, including those with chronic renal insufficiency, revealed that glurenorm in therapeutic doses had no nephrotoxic effect; moreover, it maintained the filtration function of the kidneys even in patients with the initial stage of chronic renal insufficiency (with blood serum creatinine of up to 200 mmol/liter. Therapy with glurenorm for 3 and 6 months caused a reliable reduction of the production of thromboxane A, a vasoconstrictor, this probably improving the intrarenal hemodynamics, and exerting an antiproteinuric effect in patients with manifest diabetic nephropathy. At the same time, glurenorm therapy did not appreciably influence the production of factors released by vascular endothelium (prostacyclin and endothelin-1). Hence, a detailed study of renal function and vascular endothelium in patients with type II diabetes demonstrated that administration of glurenorm to patients with manifest renal involvement was not only safe, but even favorably affected the intrarenal hemodynamics and had an antiproteinuric effect.

средства решения задач, выдвинутых Сен-Винсентской декларацией и Федеральной программой по СД.

Для этого предложенный Европейским региональным бюро ВОЗ информационный лист был адаптирован к местным условиям жизни и особенностям клинического течения СД I типа. Проведен анализ течения диабета за последние 12 мес. Адаптированный информационный лист включал сведения о больном (фамилия, имя, отчество, пол, дата рождения), длительности заболевания и лечения (соблюдение диеты, прием таблетированных сахарпонижающих препаратов и инсулина, дозы короткодействующих и пролонгированных инсулинов, частота инъекций препарата в сутки, пользование шприц-ручкой). Отмечались причина настоящей госпитализации, антропометрические и биохимические показатели крови в динамике, наличие и выраженность изменений со стороны глазного дна, функции почек, стопы, сердечно-сосудистой, нервной и половой систем как наиболее частые проявления диабетических ангиопатий. Выявляли наличие за последние 12 мес у больного комы, частоту госпитализаций по поводу СД или других причин и их продолжительность. У женщин отмечали количество беременностей в анамнезе и их исходы. Оценивали факторы риска и их характер. Уточняли частоту проводимого самоконтроля за течением