

Забаровская З.В., Черенкевич С.А.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск
Городской эндокринологический диспансер, Минск

Коррекция альбуминурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Zabarovskaya Z.V., Cherenkevich S.A.

Belarusian State Medical University, Minsk
Endocrinology Medical Center, Minsk

Correction of albuminuria in patients with type 2 diabetes

Резюме. Изучены особенности коррекции микроальбуминурии/протеинурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших лозартан в виде монотерапии или комбинацию лозартана и гидрохлортиазида (Сентор, Ко-Сентор; «Гедеон Рихтер», Венгрия) на фоне традиционной сахароснижающей терапии. Через 6 месяцев лечения отмечено достоверное снижение уровня микроальбуминурии/протеинурии ($p < 0,05$), через 3 месяца – достоверное снижение уровня артериального давления ($p < 0,001$), через 12 месяцев – достижение его целевого значения ($\leq 130/80$ мм рт.ст.).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, микроальбуминурия, протеинурия, артериальное давление, Сентор, Ко-Сентор.

Summary. Features of microalbuminuria and proteinuria correction were established in patients with type 2 diabetes mellitus, whom received Sentor or Co-Sentor. All subjects were prescribed traditional antidiabetic therapy. After 6 month of treatment significant decreased microalbuminuria/proteinuria levels were signed ($p < 0,05$). After 3 month of therapy significant reduction levels of arterial presser were demonstrated, and after one year correction achievement of target arterial pressure levels were recorded.

Key words: diabetes mellitus type 2, microalbuminuria, proteinuria, arterial pressure, Sentor, Co-Sentor.

Современные принципы лечения сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) предусматривают не только назначение медикаментозной сахароснижающей терапии, но и проведение обязательного контроля уровней гликемии, коррекции артериального давления и микроальбуминурии [1–7]. Ранняя диагностика микроальбуминурии необходима у пациентов с сахарным диабетом, так как ее коррекция препятствует развитию и прогресси-

рованию поздних стадий диабетической нефропатии [6, 8]. Имеются исследования, указывающие, что при СД 2 типа за счет гипергликемии отмечается гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) тканей почек, сердца, эндотелия сосудов, сопровождающаяся увеличением выработки ангиотензина II, который обладает мощным вазоконстрикторным действием с пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью [6, 9–11]. Активность

ангио-тензина II определяет состояние внутриклубочковой гемодинамики, процесс фильтрации, работу почечных канальцев. При длительно некомпенсированном сахарном диабете активация внутрипочечного ангиотензина II приводит к развитию гломерулосклероза и почечной недостаточности. Поэтому блокада почечного ангиотензина II способствует нефропротективному действию и замедлению процессов прогрессирования хронической болезни почек. В диабетологии с целью блокады РАС и почечного ангиотензина II (АТ II) широко применяются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), которые частично подавляют его образование, однако блокада только АПФ не может полностью предотвратить образование АТ II, поэтому с 1990-х годов в клинической практике появился новый класс лекарственных средств – сартаны (селективные блокаторы АТ₁-рецепторов, через которые АТ II осуществляет свое воздействие) [12–14]. Наш собственный опыт основан на применении лозартана (**Сентор**; ОАО «Геден Рихтер», Венгрия).

Цель исследования – оценка коррекции экскреции альбумина с мочой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на фоне приема лозартана, а также комбинации лозартана и гидрохлортиазида.

Материалы и методы

В исследование вошли 83 пациента с наличием СД 2 типа, из них 75,9% – женщины (n=63) и 24,1% – мужчины (n=20) в возрасте от 48 до 65 лет. Длительность СД 2 типа составила от 1 до 8 лет. У всех пациентов рассчитывался ИМТ (масса тела, кг/рост, м²) при включении в исследование (первый визит), измерялось АД (рассчитывался средний уровень из трех измерений в положении сидя: 1-е измерение спустя 5 минут покоя, 2-е измерение – 7 минут, 3-е измерение – 9 минут покоя), альбуминурия (определялась в утренней порции мочи при помощи индикаторных полосок «Micral-Test»; Roche Diagnostica, Швейцария) и уровень тощаковой и постпрандиальной гликемии (определяли глюкозооксидазным методом при помощи набора реагентов Cormau, Польша). Обследование проводилось на первом визите, через 3, 6 и 12 месяцев.

В зависимости от уровня альбуминурии пациенты были разделены на три группы. В 1-ю группу вошло 23 человека (17 женщин и 6 мужчин) в возрасте 51,9±2,4 лет (min – 48 лет; max – 58 лет), ИМТ – 27,37±1,08 кг/м² (min – 24,8 кг/м²; max – 29,4 кг/м²), длительность СД 2 типа – 3,5±1,2 года (min – 1 год; max – 5,3 года), систолическое АД (САД) колебалось от 135 до 140 мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – 85–90 мм

рт.ст., уровень микроальбуминурии (МАУ) – $111,09 \pm 40,99$ мкг/мин (min – 68 мкг/мин; max – 198 мкг/мин), глюкоза в плазме венозной крови утром натощак – $5,6 \pm 0,4$ мм/л (min – 5,1 мм/л; max – 6,8 мм/л), постпрандиальная гликемия – $7,8 \pm 0,8$ мм/л (min – 6,5 мм/л; max – 9,5 мм/л). Сахароснижающая терапия включала метформин – 1700 мг/сут и гликлазид МР – 90 мг/сут. Антигипертензивную терапию до включения в исследование пациенты не получали. В первую неделю наблюдения назначен лозартан (**Сентор**, «Гедеон Рихтер», Венгрия) – **50 мг/сут**.

Группу 2 составил 31 пациент (24 женщины и 7 мужчин) в возрасте $59,8 \pm 2,8$ года (min – 55 лет; max – 65 лет), ИМТ – $31,63 \pm 1,24$ кг/м² (min – 28,6 кг/м²; max – 33,3 кг/м²), длительность СД 2 типа – $6,9 \pm 0,9$ лет (min – 5 лет; max – 8 лет), уровни САД варьировали от 140 до 155 мм рт.ст., ДАД – 85–110 мм рт.ст., средняя концентрация протеинурии составила $314,35 \pm 43,58$ мкг/мин (min – 235 мкг/мин; max – 402 мкг/мин), глюкоза в плазме венозной крови утром натощак – $5,6 \pm 0,2$ мм/л (min – 5,3 мм/л; max – 6,2 мм/л), постпрандиальная гликемия – $8,2 \pm 0,3$ мм/л (min – 7,6 мм/л; max – 8,8 мм/л). Сахароснижающая терапия включала метформин – 2000 мг/сут и гликлазид МР – 120 мг/сут. Антигипертензивная терапия: эналаприл – 20 мг/сут (до включения в исследование).

В первую неделю наблюдения назначен лозартан (**Сентор**, «Гедеон Рихтер») – **100 мг/сут**.

В группу 3 вошло 29 пациентов (22 женщины и 7 мужчин) в возрасте $60,5 \pm 1,9$ лет (min – 58 лет; max – 64 года), ИМТ – $32,41 \pm 0,65$ кг/м² (min – 31,3 кг/м²; max – 33,8 кг/м²), длительность СД 2 типа – $6,8 \pm 0,7$ года (min – 6 лет; max – 8 лет), показатели САД находились в пределах 135–150 мм рт.ст., ДАД – 80–115 мм рт.ст., уровень протеинурии – $562,30 \pm 36,62$ мкг/мин (min – 481,0 мкг/мин; max – 637,0 мкг/мин), глюкоза в плазме венозной крови утром натощак – $5,9 \pm 0,2$ мм/л (min – 5,6 мм/л; max – 6,1 мм/л), постпрандиальная гликемия – $8,6 \pm 0,3$ мм/л (min – 7,8 мм/л; max – 8,9 мм/л). Сахароснижающая терапия включала метформин – 2000 мг/сут и гликлазид МР 120 мг/сут. Антигипертензивная терапия: эналаприл – 40 мг/сут и гидрохлортиазид – 25 мг/сут (до включения в исследование). В первую неделю наблюдения назначен комбинированный препарат лозартан – 100 мг/сут и гидрохлортиазид – 25 мг/сут (**Ко-Сентор 100/25 мг**, «Гедеон Рихтер»).

Статистический анализ результатов проводился с использованием непараметрических критериев Уилкоксона и Фридмана для сравнения двух и более связанных между собой групп, после предварительной проверки нормальности распределения

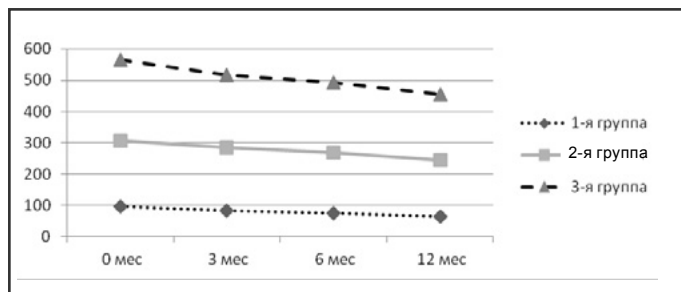


Рис. 1. Динамика медиан показателей экскреции альбумина с мочой в группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа на протяжении 12 месяцев исследования

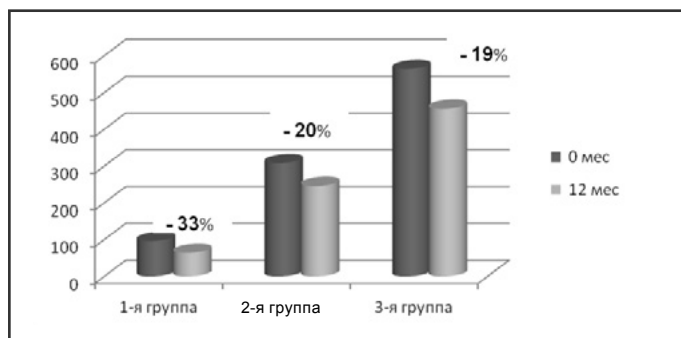


Рис. 2. Процент снижения микроальбуминурии/протеинурии в исследуемых группах через 12 месяцев исследования

с помощью показателя Шапиро–Уилка. За статистическую достоверность принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведена оценка коррекции экскреции альбумина с мочой у пациентов с СД 2 типа на фоне приема лозартана (**Сентора**), а также комбинации лозартана и гидрохлортиазида (**Ко-Сентора**). Анализ антипротеинурической активности указанных лекарственных средств показал достоверное снижение микроальбуминурии/протеинурии уже через 6 месяцев терапии во всех группах ($p_{1-я} < 0,05$; $p_{2-я} < 0,05$; $p_{3-я} < 0,05$). Медианы микроальбуминурии/протеинурии представлены на рис. 1.

Как видно из приведенных данных, на протяжении 12 месяцев исследования отмечалось снижение микроальбуминурии/протеинурии на фоне приема многофакторной медикаментозной терапии. Необходимо отметить, что уменьшение протеинурической активности почек в исследуемых группах происходило по-разному в зависимости от особенностей течения заболевания (рис. 2).

Более эффективно снижение уровня микроальбуминурии произошло в 1-й группе (с уровнем АД до 140/90 мм рт.ст., длительностью СД менее 5 лет, с показателями микроальбуминурии до 200 мкг/мин), что указывает на значимость раннего на-

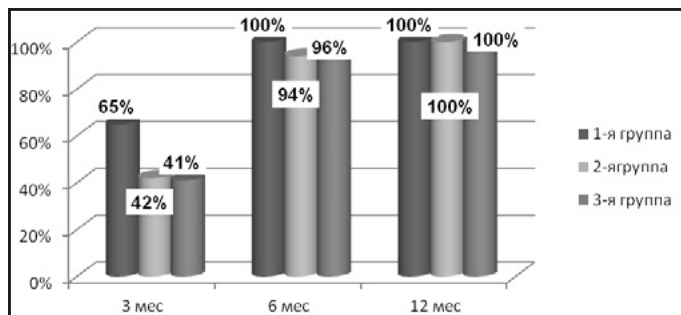


Рис. 3. Процент достижения целевого уровня артериального давления в исследуемых группах через 3, 6 и 12 месяцев лечения препаратами Сентор и Ко-Сентор

значения блокаторов ангиотензина II с нефропротективной целью, так как лозартан способствует расширению выносящих артериол клубочков почек и снижению внутриклубочкового давления, в результате чего снижается экскреция альбумина с мочой.

При включении пациентов с СД 2 типа в исследование установле-

но, что во всех группах уровень АД был выше целевого (более 130/80 мм рт.ст.), в связи с чем проведен анализ антигипертензивной активности Сентора и Ко-Сентора. Установлено, что 89,2% (n=74) пациентов субъективно отметили улучшение общего состояния: уменьшение головной боли, головокружения, об-

Таблица 1. Медианы систолического и диастолического артериального давления исходно и через три месяца лечения препаратами Сентор и Ко-Сентор у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Группы	Уровни артериального давления (Ме), мм рт.ст.				P _(САД)	P _(ДАД)
	САД, 0 мес.	ДАД, 0 мес.	САД, 3 мес.	ДАД, 3 мес.		
1-я	140	90	130	80	< 0,001	< 0,001
2-я	145	90	135	85	< 0,001	< 0,001
3-я	140	100	135	80	< 0,001	< 0,001

Таблица 2. Медианы систолического и диастолического артериального давления через 3, 6 и 12 месяцев лечения препаратами Сентор и Ко-Сентор у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Группы	Уровни артериального давления (Ме), мм рт.ст.						P _(САД)	P _(ДАД)
	САД, 3 мес.	ДАД, 3 мес.	САД, 6 мес.	ДАД, 6 мес.	САД, 12 мес.	ДАД, 12 мес.		
1-я	130	80	130	80	125	80	> 0,05	> 0,05
2-я	135	85	130	85	130	80	> 0,05	> 0,05
3-я	135	80	130	85	130	80	> 0,05	> 0,05

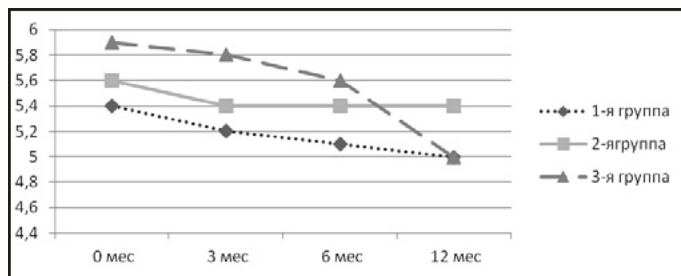


Рис. 4. Динамика медиан уровней тощачевой гликемии в группах пациентов с сахарным диабетом на протяжении 12 месяцев исследования

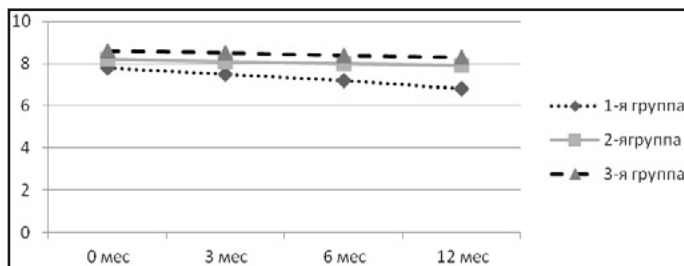


Рис. 5. Динамика медиан показателей постпрандиальной гликемии в группах пациентов с сахарным диабетом на протяжении 12 месяцев исследования

щей слабости. Уже через три месяца в исследуемых группах произошло достоверное снижение САД и ДАД (табл. 1).

На протяжении 6 и 12 месяцев назначенной антигипертензивной терапии наблюдалось дальнейшее снижение и нормализация показателей САД и ДАД (табл. 2).

Достижение целевого уровня АД ($\leq 130/80$ мм рт.ст.) происходило по-разному в исследуемых группах, возможно, за счет исходных параметров при включении пациентов в исследование (рис. 3).

Как видно на рис. 3, через 12 месяцев приема назначенной антигипертензивной терапии все пациенты достигли целевого уровня АД. При

этом в 1-й группе САД снизилось на 11% (15 мм рт.ст.), ДАД – на 11% (10 мм рт.ст.); во 2-й группе САД уменьшилось на 10% (15 мм рт.ст.), ДАД – на 11% (10 мм рт.ст.), в 3-й группе САД уменьшилось на 7% (10 мм рт.ст.), ДАД – на 20% (20 мм рт.ст.). Отмеченные положительные эффекты нормализации уровней АД у пациентов с СД 2 типа можно объяснить тем, что блокада AT_1 -рецепторов на фоне приема лозартана препятствует вазоспастическому действию ангиотензина II и это способствует сосудорасширяющему эффекту [13, 14].

На фоне сахароснижающей терапии, воздействующей на два звена патогенеза СД 2 типа, показатели то-

щаженой гликемии колебались от 4,1 до 6,2 мм/л (рис. 4).

Как видно из рис. 4, медианы тощачной гликемии во всех исследуемых группах находились в допустимом диапазоне, соответствующем адекватной компенсации заболевания. Также проведена оценка показателей постпрандиальной гликемии (рис. 5).

Проводимая на протяжении 12 месяцев коррекция гипергликемии на фоне достижения целевых уровней АД позволила достоверно снизить уровни постпрандиальной гликемии во всех исследуемых группах ($p_{1-я} < 0,001$; $p_{2-я} < 0,05$; $p_{3-я} < 0,05$) также, возможно, за счет улучшения чувствительности к инсулину на фоне медикаментозной терапии сартанами.

Необходимо отметить, что при приеме лозартана (Сентор – 100 мг/сут) у одной пациентки появилась брадикардия, у двух – снижение аппетита и нарушения сна. При комбинированной терапии лозартаном и гидрохлортиазидом (Ко-Сентор – 100/25 мг/сут) отмечены головокружение (у трех человек), сухость во рту (у двух) и метеоризм (у одной пациентки).

Выводы

1. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа применение лозартана (Сентор; ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) в монотерапии (50/100 мг/сут) способствовало достоверному

снижению уровня микроальбуминурии/протеинурии, а также достижению целевого уровня артериального давления (130/80 мм рт.ст.);

2. Комбинированное лекарственное средство лозартан и гидрохлортиазид (**Ко-Сентор 100/25 мг**; ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) привело к адекватному снижению протеинурии и уровня артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа;

3. Через 6 месяцев лечения во всех группах отмечено достоверное снижение микроальбуминурии/протеинурии ($p_{1-я} < 0,05$; $p_{2-я} < 0,05$; $p_{3-я} < 0,05$); через 12 месяцев – более эффективное их снижение в 1-й группе (АД до 140/90, стаж сахарного диабета менее 5 лет, микроальбуминурия до 200 мкг/мин), что указывает на значимость раннего назначения сартанов с нефропротективной целью;

4. Через 3 месяца выявлено достоверное снижение САД/ДАД во всех группах ($p_{1-я} < 0,001$; $p_{2-я} < 0,001$; $p_{3-я} < 0,001$); через 12 месяцев достигнут целевой уровень АД (130/80 мм рт.ст.). В 1-й группе САД снизилось на 11% (15 мм рт.ст), ДАД – 11% (10 мм рт.ст); во 2-й группе САД снизилось на 10% (15 мм рт.ст), ДАД – 11% (10 мм рт.ст); в 3-й группе САД снизилось на 7% (10 мм рт.ст), ДАД – 20% (20 мм рт.ст);

5. Сахароснижающая терапия на фоне достижения целевого уровня артериального давления достоверно



способствовала снижению постпрандиальной гликемии во всех группах ($p_{1-я} < 0,001$; $p_{2-я} < 0,05$; $p_{3-я} < 0,05$)

6. При использовании лозартана (Сентор 50 и 100 мг) и комбинированного препарата лозартан и гидрохлортиазид (Ко-Сентор 100/25 мг) на протяжении 12 месяцев применения не зарегистрировано значимых побочных действий препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов, И.И. Сахарный диабет: рук. для врачей / И.И.Дедов, М.В.Шестакова. — М.: Универсум Публишин, 2003. — 455 с.
2. Кэттайл, В.М. Патофизиология эндокринной системы / В.М.Кэттайл; пер. с англ. — СПб., М.: Невский диалект, БИНОМ, 2001. — 336 с.
3. WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. — Geneva, WHO/NCD/NCS/99.2, World Health Org., 1999.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPSD) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPSD 38. UK Prospective Diabetes Study Group [published erratum appears in BMJ. 1999. Jan 2; N318 (7175). P.29] // BMJ. — 1998. — N317 (7160). — P. 703–713.
5. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 therapy of type II diabetes a progressive disease // Diabetes. — 1995. — Vol. 44. — P. 1249–1258.
6. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М.В.Шестакова, И.И.Дедов. — М.: Мед. информ. агентство, 2009. — 482 с.
7. De Jong, P.E. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria / P.E.De Jong, B.M.Brenner // Kidney Int. — 2004. — N66 (6). — P. 2107–2118.
8. Фомин, В.В. Торможение почечных нарушений при сердечно-сосудистых заболеваниях: роль блокаторов рецепторов ангиотензина II / В.В.Фомин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2008. — №5. — С.85–90.
9. Шестакова, М.В. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в профилактике сахарного диабета типа 2 / М.В. Шестакова // Consilium medicum (репринт). — 2005. — №9. — С.3–5.
10. Перепеч, Н.Б. Нейропротекция у больных с артериальной гипертензией: выбор средств защиты / Н.Б. Перепеч // Сердце. — 2008. — №3. — С.157–163.
11. К 110-летию открытия ренина. Битва титанов: ингибиторы АПФ и сартаны / Л.Н.Малай, А.Н. Мирошниченко, Б.В. Шарыкин, В.В. Конуровский // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2009. — №4. — С.85–92.
12. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy / R.C.Atkins, E.M.Briganti, J.B.Lewis et al. // Am. J. Kidney Dis. — 2005. — №45 (2). — P.281–287.
13. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy / B.M.Brenner, M.E.Cooper, de Zeeuw et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — №345 (12). — P.861–869.
14. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis / G.Reboldi, F.Angeli, C.Cavalini et al. // J. Hypertens. — 2008. — N26 (7). — P.1282–1289.