

© И.А.Казакова, 2002
УДК 616.61-008.64-036.12-08:616.633.45

И.А. Казакова

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНА ВЕССЕЛ ДУЭ Ф У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

I.A.Kazakova

CLINICAL ESTIMATION OF THE EFFECTIVENESS OF USING GLYCOSAMINOGLYCAN VESSEL DUE F IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра внутренних болезней с курсом лучевых методов диагностики, лечения и военно-полевой терапии Ижевской государственной медицинской академии, Удмуртия, Россия

РЕФЕРАТ

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и обоснование применения препарата Вессел Дуэ Ф в лечении больных с консервативной стадией хронической почечной недостаточностью (ХПН). Вессел Дуэ Ф (сулодексид) – фирмы Alfa Wasserman (Италия) на 80% состоит из высокоподвижной гепариноподобной фракции и на 20% из дерматансульфата. Специфические особенности химического состава обуславливают его антикоагуляционную, антромбиновую и антромболитическую активность препарата.

Под наблюдением находилось 54 больных с консервативной стадией ХПН. Вессел Дуэ Ф назначали по 2,0 мл внутримышечно курсом 20 дней.

Курсовое применение Вессел Дуэ Ф оказывает антипротеинурический эффект, улучшает системную и ренальную гемодинамику и липидный спектр крови. Препарат не оказывает отрицательного влияния на показатели азотистого обмена. Использование препарата из группы гликозаминогликанов Вессел Дуэ Ф расширяет терапевтические возможности лечения больных ХПН, способствует коррекции метаболических нарушений и отдаляет развитие терминальной уремии.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, гликозаминогликаны, гепаран сульфат.

ABSTRACT

The aim of the present investigation was to study the clinical effectiveness and to substantiate using the preparation Vessel Due F (VDF) in treatment of patients with the conservative stage of chronic renal failure (CRF). Vessel Due F (sulodexid) - produce of Alfa Wasserman (Italy) - contains 80% of highly mobile heparin-like fraction and 20% of dermatan sulfate. This specific chemical composition accounts for its anticoagulating, anthrombic and anthrombolytic activity of the preparation.

Under observation there were 54 CRF patients in the conservative stage. VDF was administered in dose of 20.0 ml i.m. during 20 days. The administration of VDF in courses gives antiproteinuric effect, improves the systemic and renal hemodynamics and lipid spectrum of blood. The preparation has no negative influence on nitrogen metabolism. Using VDF - a preparation from the group of glycosaminoglycans - makes the therapeutic measures in treatment of CRF wider and facilitates correction of metabolic disorders, thus delaying the development of terminal uremia.

Key words: chronic glomerulonephritis, chronic renal failure, glycosaminoglycans, heparan sulphate.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых, эффективных методов, способных оставить или отсрочить формирование хронической почечной недостаточности, занимает одно из центральных мест в современной нефрологии. В последние годы ведутся экспериментальные исследования на лабораторных животных и культурах тканей по изучению универсального компонента базальных мембран – гликозаминогликанов [8,16,18]. Гликозаминогликаны (ГАГ) составляют основную массу

аморфного компонента межклеточного вещества соединительной ткани и представляют собой линейные полимеры, состоящие из повторяющихся дисахаридных единиц. Каждая из этих единиц содержит гексозамин и гексуровую кислоту (или галактозу). Друг от друга ГАГ отличаются химической структурой обоих компонентов, молекулярной массой и степенью сульфатированности. С помощью цито- и биохимических исследований установлено, что в почечной ткани ГАГ представлен гепаран-

сульфатом, который обеспечивает зарядоселективность почечного фильтра. В немногочисленных экспериментальных и клинических работах показано, что гепарансульфат тормозит развитие склеротических процессов в почках, блокируя пролиферацию клеток и гиперпродукцию внеклеточного матрикса [4,13,14,15,22].

В связи с этим перспективным и патогенетически обоснованным является применение ГАГ, содержащих гепарансульфат в лечении гломерулопатий.

Наше внимание привлек гликозаминогликан – Вессел Дуэ Ф (сулодексид), применяемый как антитромботический препарат в ангиологии, гематологии и кардиологии [1,2,12].

Вессел Дуэ Ф (сулодексид, производство фирмы "Alfa Wasserman", Италия) на 80% состоит высокоподвижной гепариноподобной фракции (идуронилгликозаминогликан сульфат) и на 20% из дермансульфата. Гепарансульфатная фракция имеет молекулярную массу 7000 Д и обладает слабой антикоагуляционной активностью. Дерматансульфат имеет молекулярную массу 25 000 Д. Специфические особенности химического состава дерматансульфата обуславливают основную антикоагуляционную, антитромбиновую и антитромболитическую активность препарата.

В последние годы появились немногочисленные отечественные работы, свидетельствующие о возможности применения препарата в лечении таких осложнений сахарного диабета, как диабетическая нефропатия и диабетическая стопа [3,7,11]. Работ, посвященных клинической эффективности препаратов из группы гликозаминогликанов, в нефрологии нет.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и обоснование применения препарата Вессел Дуэ Ф в лечении больных с консервативной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН). Наше исследование базировалось на экспериментальных работах, показавших способность ГАГ тормозить структурные изменения гломеруларной базальной мембрани, восстанавливая содержание в ней гепарансульфата [15,17].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 54 больных (мужчин – 26, женщин – 28) с разнообразными клинико-морфологическими формами хронического гломерулонефрита с консервативной стадией ХПН (определенной по уровню креатинина, мочевины и клубочковой фильтрации, в соответствии с классификацией С. И. Рябова,

1982 г.). Средний возраст больных $43,1 \pm 1,2$ года, длительность заболевания до ХПН в среднем $11,5 \pm 2,4$ года, с ХПН $0,9 \pm 0,03$ года. Пункционная биопсия почки до развития синдрома ХПН проведена у 12 (26%) больных и установлен морфологический диагноз хронического гломерулонефрита: мезангиопролиферативный у 5 (3 со смешанной и 2 с нефротической клиническими формами), мезангiocапиллярный у 3 (1 с нефротической и 2 со смешанной формами гломерулонефрита), мембранозный у 3 (все с нефротической формой), фокально-сегментарный гломерулосклероз у 1 пациента (со смешанной формой). Больные были разделены на 2 группы: контрольная ($n=26$), получавшие традиционное лечение ХПН, и основная группа ($n=28$), в которой наряду с традиционной терапией применяли препарат Вессел Дуэ Ф. Препарат назначали по 2,0 мл (1 ампула) внутримышечно 1 раз в сутки, в дозе 600 липосемических единиц. Продолжительность 20 инъекций. Традиционная терапия ХПН включала: антиагреганты, ингибиторы АПФ, витамины, инфузционную терапию, диуретики по показаниям. Обе группы пациентов были сопоставлены по возрасту, длительности заболевания и лекарственной терапии. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических синдромов (астенического, отечного, гипертонического), выраженных в баллах, и лабораторным методам исследования (суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации, измеренной по клиренсу эндогенного креатинина, показателям мочевины, креатинина в сыворотке крови). Особое внимание уделяли динамике липидного спектра сыворотки крови (общему холестерину – ОХС, липопротеидам высокой - ЛПВП и низкой плотности – ЛПНП, триглицеридам, коэффициенту атерогенности), определяемым на полуавтоматическом анализаторе ФП-901-МС с микропроцессором "Labsystems" (Финляндия). Параметры гемостаза оценивали по времени кровотечения по Дуке, времени свертывания крови по Моравицу, фибриногену, протромбиновому индексу, активированному частичному тромбиновому времени (АЧТВ), количеству тромбоцитов. Как показатель эндогенной интоксикации определяли уровень средних молекул (СМ, опт. ед.). Стандартное ультразвуковое исследование проведено всем больным (аппаратом Алока-650, Япония). Склеротические изменения почек: уменьшение суммарного объема до $147,1 \pm 7,1$ см³ (норма $280,2 \pm 8,3$) истончение коркового слоя до $3,2 \pm 0,11$ см (норма $3,6 \pm 0,12$) и

Таблица 1

Динамика показателей клинико-функционально-биохимических исследований у больных хронической почечной недостаточностью в процессе курсового лечения Вессел Дуэ Ф ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Основная группа, n=28		Контрольная группа, n=26	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АД систолическое, мм рт. ст.	167,0±6,7	133,7±4,9**	166,4±8,0	138,4±6,7*
АД диастолическое, мм рт. ст.	103,0±4,6	85,0±3,6**	103,6±4,2	91,0±5,0
Диурез, л/сут	1,46±0,5	2,1±0,06**	1,6±0,06	1,9±0,12*
Относительная плотность мочи	1009,1±0,84	1013,0±1,34*	1009,0±1,25	1010,0±0,80
Суточная протеинурия, мг/сут	2480,5±539,6	1220,8±111,2*	2577,8±690,4	1246,8±289,5
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	45,95±1,52	51,8±1,43*	44,6±5,67	47,4±1,40
Мочевина, ммоль/л	11,0±0,9	6,65±0,31**	11,5±1,6	8,2±0,5
Креатинин, мкмоль/л	159,3±10,13	135,0±4,7*	157,7±4,6	149,6±4,53
Средние молекулы, опт. ед.	0,303±0,01	0,256±0,01**	0,302±0,018	0,280±0,02

Здесь и в табл. 2.: *p<0,05; ** p<0,01

уменьшение размеров почек соответствовали стадии ХПН. Методика нефросцинтиграфии выполнялась на гамма-камере с радиофармпрепаратором пентатекс-^{99m}-TX и определением времени наступления максимума радиоактивности в почках T_{max} (мин), времени полуыведения радионуклида $T_{1/2}$ (мин) и эффективного почечного плазматока (мл/мин). Перечисленные методы исследования проведены всем больным на ранних этапах госпитализации. Эффект лечения оценивали через 28–30 дней. Статистическая обработка полученных данных проведена методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате курсового применения в комплексном лечении больных ХПН Вессел Дуэ Ф отмечен ряд позитивных общеклинических и

лабораторных сдвигов. Так, в основной группе больных в большей степени уменьшалась степень астенического синдрома, выраженная в баллах – с 2,86±0,14 до 2,0±0,12 (p<0,01), в контрольной – с 2,84±0,26 до 2,45±0,20 (p>0,05). Отечный синдром только у семи больных отличался упорным течением. Назначение Вессел Дуэ Ф способствовало существенному уменьшению отеков, даже длительно существующих (с 2,42±0,25 до 1,58±0,23 балла; p<0,05). В контрольной группе прослеживалось недостоверное снижение выраженности отечного синдрома (с 2,37±0,22 до 1,96±0,20 баллов; p>0,05).

В ходе лечения в основной группе достигнуто отчетливое снижение и стабилизация уровня систолического (p<0,01) и диастолического артериального давления. В контрольной группе наблюдали снижение в большей мере систолического АД (p<0,05), чем диастолического (p>0,05), в последующем это требовало коррекции дозы гипотензивных препаратов (табл. 1). Под влиянием

Таблица 2

Динамика показателей некоторых радионуклидных и биохимических исследований у больных хронической почечной недостаточностью в процессе курсового применения Вессел Дуэ Ф ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Основная группа, n=28		Контрольная группа, n=26	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нефросцинтиграфия,				
T_{max} мин	7,8±0,4	6,7±0,2*	7,6±0,4	6,9±0,3
$T_{1/2}$ мин	21,7±2,0	18,5±1,5*	21,5±1,6	19,2±1,3
Эффективный почечный плазматок, мл/мин	320,0±15,5	385,0±20,0*	330,8±20,6	350,6±15,7
Холестерин, ммоль/л	6,40±0,3	5,25±0,42*	6,25±0,21	5,90±0,27
β -липопротеиды, г/л	6,3±0,3	5,2±0,23	6,24±0,36	5,6±0,13
Триглицериды, ммоль/л	2,46±0,3	1,42±0,21*	2,29±0,2	1,76±0,32
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,28±0,27	1,47±0,17*	1,26±0,20	1,38±0,18
ХС-ЛНП, ммоль/л	4,9±0,5	4,1±0,3*	5,10±0,7	4,80±0,5
Коэффициент атерогенности	3,96±0,08	3,42±0,06**	3,93±0,12	3,62±0,12

Вессел Дуз Ф отмечалось увеличение диуреза на 40% ($p<0,01$), в контрольной группе диурез практически не изменялся ($p>0,05$). У больных основной группы выявлено снижение суточной протеинурии на 46% ($p<0,05$), в контрольной группе динамика суточной протеинурии была менее выражена ($p>0,05$).

Курсовое применение препарата не оказывало отрицательного действия на азотистый баланс (см. табл. 1). Достигнуто снижение уровней креатинина на 15% ($p<0,05$), мочевины на 43% ($p<0,01$), скорость клубочковой фильтрации возросла на 13% ($p<0,05$). В контрольной группе такого эффекта не выявлено ($p>0,05$). В процессе лечения Вессел Дуз Ф отмечено снижение уровня средних молекул ($p<0,01$), в группе с традиционной терапией выраженного детоксикационного эффекта не наблюдалось ($p>0,05$).

При курсовом назначении препарата достигнуто уменьшение времени максимального накопления и полувыведения радионуклида почками ($p<0,01$), эффективный почечный плазматок в основной группе стал больше после курсового применения Вессел Дуз Ф ($p<0,05$). В контрольной группе динамики не выявлено ($p>0,05$); (табл. 2).

Данные липидного спектра указывают на то, что в первые дни наблюдения у всех больных ХПН выявлены отклонения всех липидных фракций: общего холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, коэффициента атерогенности. Положительное влияние проводимой терапии препаратом Вессел Дуз Ф на параметры липидного обмена проявило себя в снижении уровня общего холестерина на 24% ($p<0,05$), β -липопротеидов – 18% ($p<0,05$), триглицеридов – на 40% ($p<0,05$), ЛПНП – на 9% ($p<0,05$) коэффициента атерогенности – на 26%; $p<0,01$; (см. табл. 2.)

В контрольной группе традиционное лечение ХПН не приводило к положительной динамике липидного спектра ($p>0,05$).

Показатели времени свертывания крови, времени кровотечения, АЧТВ, фибриногена и тромбоцитов существенно не изменились в процессе терапии.

Препарат Вессел Дуз Ф хорошо переносился больными, аллергических явлений не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие о клинической эффективности применения препарата из группы ГАГ – Вессел Дуз Ф в лечении ХПН консервативной стадии. Это

выразилось в уменьшении астенического, отечного синдромов, а также в проявлении мягкого диуретического и гипотензивного эффектов.

Наши данные о гипотензивном и мягким диуретическом действии препарата согласуются с результатами работ И.М. Кутыриной [6], В.Г. Кукаса [5], Д.А. Харкевич [10], показывающих, что ГАГ свойственно увеличению диуреза, за счет Na^+ – уреза, это приводит к значительному уменьшению отечного синдрома и способствует снижению артериального давления. Кроме того, гипотензивный эффект Вессел Дуз Ф можно объяснить положительным влиянием на эндотелий почечных сосудов, косвенным участием ГАГ в блокировании выброса эндотелина – мощного вазоконстриктора, тем самым в снижении спазма преимущественно эfferентной артериолы клубочков.

Антипротеинурический эффект, уменьшение креатининемии и нарастание скорости клубочковой фильтрации свидетельствуют об улучшении состояния клубочкового аппарата почек и подтверждают экспериментальные данные ряда авторов о способности гликозаминонгликанов, в частности гепарансульфата, восстанавливать зарядоселективность базальной мембраны, нормализовать синтез ее компонентов, а также тормозить развитие склеротических процессов в почках и вызывать у животных обратное развитие структурных изменений почечной ткани [13,14,19,21]. Факт улучшения кровоснабжения почек под влиянием лечения с использованием Вессел Дуз Ф подтверждался возрастанием эффективного почечного плазматока. Улучшение ренальной гемодинамики можно объяснить, основываясь на сосудистых эффектах и функции гликозаминонгликанов в состоянии микроциркуляции [2,9,20,21]: снижении сосудистого сопротивления внутрипочечных сосудов, антикоагуляционной и антитромботической активности, направленных на восстановление проходимости сосудов.

Полученные нами данные о положительном влиянии Вессел Дуз Ф на липидный обмен у больных ХПН согласуются с данными отечественных и зарубежных исследований, доказывающих снижение уровня атерогенных липидов в плазме крови у больных синдромом гиперлипидемии [2,8,11]. Поскольку гиперлипидемия в последние годы рассматривается как один из самостоятельных факторов повреждения почечных тканей, то следовательно гиполипидемический эффект суплодексида может вносить вклад в улучшение функционального состояния почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат из группы гликозаминогликанов Вессел Дуэ Ф оказывает положительное влияние на клинические синдромы и функциональное состояние почек у больных консервативной стадией ХПН. Курсовое лечение Вессел Дуэ Ф оказывает антипротеинурический эффект, улучшает системную и ренальную гемодинамику, не оказывает отрицательного влияния на показатели азотистого баланса. Кроме того, препарат обладает гиполипидемическим эффектом, что повышает его терапевтическую ценность.

Наш опыт показывает, что использование препарата Вессел Дуэ Ф из группы гликозаминогликанов существенно расширяет терапевтические возможности лечения больных ХПН, способствует коррекции метаболических нарушений и отдаляет развитие терминальной уремии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В. и др. Гиполипидемический эффект низкомолекулярного гепарина – суподексида (Вессел Дуэ Ф) больных ИБС// Клиническая фармакология и терапия. - 1995. - Т.4, №3. – С. 24-26.
2. Баркаган З.С. Гепариноиды, их виды и комплексное применение//Суподексид. Механизмы действия и опыт клинического применения//Ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. – М., 2000. – С. 42-57.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. - Универсум Паблишинг. – М., 2000. - С. 174-179.
4. Катушков Ю.Ф. Клиническое значение некоторых показателей обмена гликопротеинов у больных диффузным гломерулонефритом // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Днепропетровск, 1975. – 23 с.
5. Кукас В.Г. Клиническая фармакология. – М.: Медицина, 1999. - С. 45.
6. Кутырина И.М. Гипотензивное действие гепарина // Тер. арх. – 1985. - №6. – С. 79-81.
7. Михальский Б.В., Горюнов И.А., Семенцова и др. Суподексид в клинической терапии синдрома диабетической стопы//Суподексид. Механизмы действия и опыт клинического применения//Ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. – М., 2000. - С. 100-107.
8. Сивакова Л.А., Анакенко А.А., Коровина Н.А., Абросимова Н.А. Значение исследования оксипролина и гликозаминогликанов в культуре фибробластов конси при врожденных наследственных заболеваниях почек у детей // Педиатрия. – 1984. - № 6 – С. 8-10.
9. Харенберг Дж. Обзор фармакодинамических, фармакокинетических и терапевтических свойств Вессел Дуэ Ф (Суподексида)//Суподексид. Механизмы действия и опыт клинического применения//Ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. - М., 2000. – С.9-12.
10. Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: ГЭОТАР МЕД, 1999. – С. 371-372.
11. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: возможны ли излечение? // Тер. арх.- 1998. - № 6. – С. 70-73.
12. Шустов С.Б. Контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности перорального суподексида у больных с периферической окклюзионной артериопатией//Суподексид. Механизмы действия и опыт клинического применения//Ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. – М., 2000. – С. 76-115.
13. Diamond J.R., Ding G., Frye J. et al. Glomerular macrophages and the mesangial proliferative response in the experimental nephrotic syndrome//Am. J. Pathol, – 1992. – Vol.141. – P.887-891.
14. Gambaro G. Glycosaminoglycans, therapy for long-term diabetic complications// J. Diabetologia. – 1998. – Vol. 41, N 8. – P. 975-979.
15. Gambaro G., Venturini A.P., Noonan D.M. et al. Treatment with a glycosaminoglycans formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy // Kidney Int. – 1994. – Vol. 46, N3. - P. 796-806.
16. Katsumi M. Differences in acidic glycosaminoglycans in cortical and medullary tissue in human kidney// Renal Physiol., Basel. - 1979/80. – Vol. 2, N6. – P. 346-352.
17. Koteed – Enevoldsen A. Heparan sulphate in the pathogenesis of diabetic nephropathy // Diabetes. Metabolism Reviews. – 1995. – Vol. 11. – P. 137-160.
18. Matsumoto K.H., Shibusaki T., Ohno. et al. Effect of cyclosporin monotherapy on proteinuria in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis // Nippon-Jinzo-Gakkai-Shi. - 1995. - Vol. 37, N4. - P. 258-262.
19. McCathy K.I. Abrahamson D.R., Bynum K.R. et al. Basement membrane – specific chondroitin sulfate proteoglycan is abnormally associated with the glomerular capillary basement membrane of diabetic rats //J. Histochem. Cytochem. – 1994. – Vol. 42, N4. - P. 475-484.
20. Sarasin F.P., Schifferli J.A. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy//Kidney Int. - 1994. – Vol. 45. – P. 578-585.
21. Takeda A., Niimura F., Matsytani H. Long-term corticosteroid and dipiridamol treatment of membranoproliferative glomerulonephritis type 1 in children // Nippon – Jinzo – Gakhai – Shi. – 1995. – Vol. 37, N 6. – P. 330.
22. Warkentin T. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low – molecular weight heparin // New Engl. J. Med. – 1995. – Vol. 332. – P. 1331-1335.

Поступила в редакцию 20.11.2001 г.