



Рис. 3. Активность К (в мккат/л) в сыворотке крови больных ИЗСД в динамике лечения.

а — 1-я группа (n = 10); б — 2-я группа (n = 4); в — 3-я группа (n = 10). 1 — контроль; 2 — значения К в стадии декомпенсации; 3 — значения К после нормализации углеводного обмена.

правленным характером изменений активности К, концентрации ЦП и СЖК в сыворотке крови.

2. Наиболее объективным критерием оценки интенсивности перекисных процессов следует считать уровень МДА, который в стадии декомпенсации заболевания превышает показатели здоровых лиц в 2,7 раза и не достигает нормальных значений в ранние сроки компенсации углеводного обмена.

3. Выраженный дефицит медьсодержащего биоантиоксиданта ЦП отражает состояние депрессии антирадикального потенциала АОЗ и определяет необходимость его медикаментозной коррекции.

4. Разнонаправленные изменения активности К отражают различные стадии адаптации системы АОЗ и при одновременном снижении уровня

ЦП могут рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак, свидетельствующий о начале срыва адаптивных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
2. Гаврилов Б. В., Мишкорудная М. И. // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33.
3. Дедов И. И., Горелышева В. И., Смирнова О. М. и др. // Пробл. эндокринол. — 1995. — № 5. — С. 16—19.
4. Ефимов А. С., Науменко В. Г. // Там же. — 1985. — № 1. — С. 6—9.
5. Коган А. Х., Кудрин А. Н., Николаев С. М. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. — М., 1986. — С. 68—71.
6. Колб З. Б. Справочник по клинической химии. — М., 1982. — С. 290—291.
7. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г. и др. // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16—9.
8. Меньшикова Е. Б., Зенков Н. К., Шергин С. М. Биохимия окислительного стресса. Оксиданты и антиоксиданты. — Новосибирск, 1994.
9. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. — М., 1987. — С. 248.
10. Семенюк А. В., Колесникова Л. И. // Актуальные вопросы патофизиологии. — Новосибирск, 1985. — С. 7—9.
11. Baynes I. W. // Diabetes. — 1991. — Vol. 40. — P. 405—412.
12. Gries F. A. // Diabet. Res. clin. Pract. — 1995. — Vol. 25. — P. 201—207.
13. Hunt I. V., Wolff S. P. // Free Radical Res. Commun. — 1991. — N 12/13. — P. 117—123.
14. Jennings P. E., Barnett A. H. // Diabet. Med. — 1988. — N 5. — P. 111—117.
15. Jagi I., Maxsuda M., Jagi K. // Experientia. — 1976. — Vol. 32, N 7. — P. 905—906.
16. Sinclair A. I. // Diabet. Rev. — 1993. — Vol. 2. — P. 7—10.
17. Steinbrecher U. P., Parthasarathy S., Leake D. S. et al. // Proc. natl Acad. Sci. USA. — 1984. — Vol. 81. — P. 3883—3887.

Поступила 11.10.96

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 615.225.1.03:616.61-02:616.379-008.641-053.2

Г. И. Сивоус, Э. П. Касаткина, В. Н. Соколовская, Э. А. Войчик, Т. М. Алексеева, Л. П. Пашинцева

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И НОРМАТИВНЫМ УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Кафедра эндокринологии детского и подросткового возраста (зав. — проф. Э. П. Касаткина) Российской медицинской академии последилового образования, Центральная клиническая больница № 3 (главный врач В. И. Лабзин), Городской эндокринологический диспансер (главный врач Л. В. Клещева), Москва

В целях изучения эффекта АПФ-ингибиторов в лечении диабетической нефропатии (ДН) 42 пациента (13 лиц мужского пола и 29 лиц женского пола) в возрасте 11,6 — 20,9 года с ДН и нормальным уровнем артериального давления (АД) получали эналаприл (ренитек) в дозе 5—10 мг в сутки в течение 3—6—9 мес. Эффективность лечения оценивали на основании динамики альбуминурии и протеинурии, показателей гликозилированного гемоглобина Hb A₁, уровня АД. В группе больных с микроальбуминурией из 35 человек, получавших лечение в течение 3—6—9 мес, снижение альбуминурии отмечалось у 32 (91,1%), причем у 28 (80%) альбуминурия нормализовалась. В группе больных с протеинурией в 6 из 7 случаев протеинурия значительно снизилась, а у 1 пациентки альбуминурия пришла к норме. Стойкость эффекта после отмены препарата в большинстве случаев достигала 9 мес. АД на фоне приема эналаприла существенно не менялось. Таким образом, эналаприл — эффективное средство для лечения ДН на стадии микроальбуминурии и протеинурии у больных с нормальным АД.

In order to study the efficacy of APP inhibitors in the treatment of diabetic nephropathy, 42 patients (13 men and 29 women) aged 11.6 to 20.9 years with diabetic nephropathy and normal arterial pressure were administered enalapril ("Renitek") in a daily dose of 5 to 10 mg for 3 to 9 months. The treatment efficacy was assessed from the time course of albuminuria and proteinuria, level of glycosylated hemoglobin HbA₁, and arterial pressure values. Out of 35 patients with microalbuminuria treated for 3 to 9 months, albuminuria decreased in 32 (91.1%), and in 28 of these (80%) normalized. Out of 7 patients with proteinuria it notably decreased in 6, and in one patient albuminuria normalized. The results persisted for 9 months in the majority of cases after the drug was discontinued. Arterial pressure did not change much. Hence, enalapril is an effective drug for the treatment of diabetic nephropathy with microalbuminuria and proteinuria in normotensive patients.

В последнее десятилетие в арсенале врачей появляется все больше препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [13]. Механизм их действия основан на ингибции АПФ (кининазы), с помощью которого происходит превращение малоактивного ангиотензина I в мощный вазоконстриктор — ангиотензин II и разрушение кининов [10, 11, 18]. В результате действия АПФ-ингибиторов блокируется системный и органный синтез ангиотензина II и происходит накопление в циркулирующей крови и тканях кининов. Несомненным достижением последних лет является открытие тканевых ренин-ангиотензиновых систем почек, сердца, головного мозга [7, 8], что позволит влиять на функцию этих органов с помощью АПФ-ингибиторов.

В связи с ведущей ролью гемодинамических нарушений в формировании диабетической нефропатии (ДН) использование АПФ-ингибиторов патогенетически обосновано для лечения этого осложнения [3, 4]. Препараты данной группы обладают способностью корректировать как системную, так и внутрпочечную гемодинамику, поддерживая скорость клубочковой фильтрации, повышая почечный кровоток, снижая артериальное давление (АД) [14—17, 19]. Однако в зарубежных и отечественных публикациях имеются разноречивые мнения об эффективности использования АПФ-ингибиторов у детей и подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) на ранних стадиях ДН при нормальном АД [2, 6]. Поиск более завершенной индивидуализированной тактики лечения больных с начальными стадиями ДН остается актуальной задачей.

Целью нашего исследования явилась оценка антипротеинурического и гипотензивного эффекта эналаприла у детей и подростков с ДН и нормальным уровнем АД.

Материалы и методы

У 43 больных (14 лиц мужского и 29 — женского пола в возрасте 11,5—20,9 года) с ИЗСД и ДН с длительностью заболевания 1,5—15 лет проведено открытое контролируемое исследование по изучению эффективности применения препарата из группы АПФ-ингибиторов эналаприла малеата (ренитека; фирма "Merck Sharp & Dohme", США). Контролем служили сами больные на момент начала исследования.

Критерием формирования групп больных служила стадия ДН. В работе была использована классификация ДН С. Е. Mogensen и соавт. (1983 г.), в основу которой положена величина экскреции альбумина с мочой. Начинаяющаяся нефропатия определяется при уровне альбуминурии 30—300 мг/сут (стадия микроальбуминурии — МАУ), выраженная нефропатия — при уровне альбуминурии более 300 мг/сут (стадия макроальбуминурии и протеинурии). Обследуемые были разделены на 2 группы: 1-я — 36 человек с МАУ, 2-я — 7 человек с протеинурией и макроальбуминурией. Все больные имели нормальный исходный уровень АД.

До начала лечения и в процессе его проводились общеклинические и биохимические обследования, определяли гликемию натощак и перед каждым приемом пищи, суточную глюкозурию. Уровень гликозилированного гемоглобина (Hb

A₁) определяли колориметрическим методом на полуавтоматическом фотометре с программным обеспечением ТЕСО-84 (США). Нормальный уровень Hb A₁ при исследовании данным методом не превышает 8,3%. Суточную протеинурию исследовали обычным методом с сульфациловой кислотой. Экскрецию альбумина с мочой определяли турбодиметрическим методом на автоматическом анализаторе "Spectrum Abbott laboratory" (США) с помощью диагностических наборов для определения уровня альбумина в моче фирмы "Boehringer Mangelim" (Австрия). Контроль АД проводили по методу Н. С. Короткова.

Все больные получали лечение эналаприлом в виде монотерапии в течение 3—6—9 мес и находились на инсулинотерапии в 3-кратном режиме генно-инженерными инсулинами короткого и пролонгированного действия. В суточном рационе ограничивали потребление белка до 1 г на 1 кг массы тела.

В первые 3 мес эналаприл в обеих группах назначали в дозе 5 мг 1 раз утром независимо от приема пищи. Полным положительным эффектом считали снижение уровня альбумина мочи менее 30 мг в сутки, частичным — уменьшение альбуминурии по сравнению с исходным уровнем. Лечение прекращали после нормализации альбуминурии с последующим контролем МАУ через 3 и 9 мес.

В целом переносимость препарата была хорошей, только у 1 мальчика препарат был отменен через 3 дня после начала приема в связи с появлением аллергических высыпаний на коже. Таким образом, эффект лечения оценивали у 42 пациентов (35 с МАУ и 7 с протеинурией). В 1 случае доза эналаприла была уменьшена до 2,5 мг в связи с появлением головокружений, частых головных болей без снижения АД.

У пациентов с положительной динамикой МАУ к концу 3-го месяца лечение продолжали в прежней дозе в течение 6—9 мес. У больных с ухудшением показателей МАУ и сохраняющейся протеинурией доза препарата была увеличена до 10 мг/сут. Полученные результаты обрабатывали с использованием общепринятых методов вариационной статистики. Оценку достоверности различий средних величин осуществляли по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты лечения больных эналаприлом в течение 3—6—9 мес представлены в табл. 1—3. К концу 3-го месяца лечения в 1-й группе положительный эффект в виде снижения альбуминурии отмечен у 30 (85,7%) больных, причем у 21 (60%) больного показатели альбумина в моче пришли в норму (исходный уровень МАУ $55,6 \pm 5,2$ мг/сут, после лечения — $4,1 \pm 1,4$ мг/сут; $p < 0,05$). Показатели углеводного обмена у этих больных существенно не улучшились (уровень Hb A₁ до лечения составлял $11,9 \pm 1,3\%$, после лечения — $11,2 \pm 0,4\%$; $p < 0,05$). У 5 человек с исходным уровнем МАУ $180,2 \pm 44,1$ мг/сут эффекта от лечения не было, несмотря на достоверное снижение показателей Hb A₁ ($12,3 \pm 0,1\%$ до лечения и $11 \pm 0,4\%$ после лечения; $p < 0,05$).

Таблица 1

Антипротеинурический эффект от лечения эналаприлом в течение 3 мес детей и подростков с ДН

Эффект от лечения	МАУ, мг/сут		Протеинурия, мг/сут	
	исходный уровень	через 3 мес	исходный уровень	через 3 мес
ППЭ	55,6 ± 5,2 (n = 21)	4,1 ± 1,4	456 (n = 1)	4,5
НПЭ	109,1 ± 23,3 (n = 9)	67,3 ± 13,5	1260 ± 344 (n = 5)	737 ± 137
ОЭ	180,2 ± 44,1 (n = 5)	242,6 ± 16,5	454 (n = 1)	800

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ППЭ — полный положительный эффект; НПЭ — неполный положительный эффект; ОЭ — отсутствие эффекта; n — число больных.

У большинства (6 из 7) больных 2-й группы также отмечался положительный эффект в виде снижения протеинурии (исходный уровень $1260 \pm 344,5$ мг/сут и после лечения $737 \pm 137,5$ мг/сут; $p > 0,05$), а у 1 пациентки альбуминурия нормализовалась (исходный уровень 456 мг/сут, после лечения 4,5 мг/сут). Достоверного улучшения показателей Hb A₁ среди больных с положительным эффектом не отмечено.

Наиболее благоприятный исход от лечения эналаприлом в нашем исследовании отмечался у больных с МАУ менее 100 мг/сут. У 20 (71,4%) из 28 пациентов с таким исходным уровнем МАУ альбуминурия нормализовалась через 3 мес от начала лечения. Стойкость эффекта через 3 мес после отмены препарата сохранялась у 19 (86,3%) из 22 больных, через 9 мес — у 14 из 15.

В течение 6 мес лечение получали 20 человек (14 — с МАУ и 6 — с протеинурией). В группе больных с МАУ в 4 случаях отмечен полный положительный эффект, в 5 — частичный на фоне улучшения компенсации углеводного обмена. Во 2-й группе больных частичный положительный эффект сохранялся у большинства пациентов, однако существенного снижения протеинурии по сравнению с результатами 3-месячного лечения не произошло, несмотря на увеличение дозы препарата и улучшение контроля диабета. Случаев нормализации альбуминурии среди пациентов этой группы не отмечено.

Таблица 2

Антипротеинурический эффект от лечения эналаприлом в течение 6 мес детей и подростков с ДН

Эффект от лечения	МАУ, мг/сут		Протеинурия, мг/сут	
	исходный уровень	через 6 мес	исходный уровень	через 6 мес
ППЭ	76,9 ± 10,2 (n = 5)	6,0 ± 3,5	0 (n = 0)	0
НПЭ	141,5 ± 35,7 (n = 5)	73,6 ± 13,3	1091 ± 380 (n = 5)	648 ± 132
ОЭ	103,1 ± 36,8 (n = 5)	210,6 ± 57,2	1300 (n = 1)	1400

Таблица 3

Антипротеинурический эффект от лечения эналаприлом в течение 9 мес детей и подростков с ДН

Эффект от лечения	МАУ, мг/сут		Протеинурия, мг/сут	
	исходный уровень	через 9 мес	исходный уровень	через 9 мес
ППЭ	99,8 ± 27,7 (n = 3)	0	0 (n = 0)	0
НПЭ	216 ± 37,2 (n = 3)	110,8 ± 29,2	1620 ± 787 (n = 2)	628 ± 375
ОЭ	68,5 ± 22,1 (n = 3)	147,3 ± 56,3	364 (n = 1)	1000

У 12 больных (9 — с МАУ и 3 — с протеинурией) лечение продолжали в течение 9 мес. У 3 больных с МАУ альбуминурия исчезла ($99,8 \pm 27,7$ мг/сут до лечения, 0 после лечения), у 3 других отмечен частичный положительный эффект (исходный уровень $216 \pm 37,2$ мг/сут, после лечения $110,8 \pm 29,2$ мг/сут; $p > 0,05$) на фоне улучшения компенсации углеводного обмена. Еще у 3 больных показатели альбуминурии не улучшались (исходный уровень $68,5 \pm 22,1$ мг/сут, после лечения $143,3 \pm 56,3$ мг/сут), несмотря на достоверное снижение уровня Hb A₁, что может быть объяснено нерегулярным приемом эналаприла в течение всего периода лечения. У пациентов с протеинурией частичный положительный эффект сохранялся на фоне улучшения показателей углеводного обмена.

На протяжении всего периода лечения систолическое и диастолическое АД существенно не менялось в обеих группах, оставаясь в пределах нормальных значений. Показатели АД приведены в табл. 4.

Полученные результаты свидетельствуют о несомненной эффективности субпрессорных доз эналаприла в лечении детей и подростков с ДН и нормальным уровнем АД на стадиях начинающейся и выраженной ДН и совпадают с данными других авторов [14, 19]. Подтверждением нефропротективного эффекта препарата у этих групп больных служит существенное снижение альбуминурии и протеинурии в конце 3-го месяца лечения при неизменной компенсации углеводного обмена.

Таблица 4

Влияние эналаприла на показатели АД (в мм рт. ст.) у детей и подростков с ДН в зависимости от длительности лечения

Время наблюдения	Стадия ДН			
	микроальбуминурическая		протеинурическая	
	систолическое АД	диастолическое АД	систолическое АД	диастолическое АД
Исходный уровень	110,6 ± 1,62	70,3 ± 1,2	115,7 ± 3,6	73,6 ± 3
Через 3 мес	109,8 ± 1,2 (n = 35)	69,4 ± 1,1	121,6 ± 2,9 (n = 35)	77,5 ± 1,6
Через 6 мес	109,3 ± 2,6 (n = 14)	70,7 ± 1,4	118,3 ± 2,2 (n = 6)	78,3 ± 1,7
Через 9 мес	102,5 ± 3,6 (n = 9)	64,4 ± 1,8	106,6 ± 3,3 (n = 3)	70 ± 5,9

на. У пациентов с начинающейся нефропатией полный антипротеинурический эффект в результате 3—6—9 мес приема эналаприла удавалось получить в 80% случаев, что может служить подтверждением обратного развития патологического процесса в почках при своевременно начатом патогенетическом лечении [4].

Среди пациентов с протеинурией и высокими показателями МАУ до лечения случаи полного положительного эффекта были единичными, что совпадает с данными литературы о невозможности нормализации грубых морфологических изменений, возникших в результате диабетического гломерулосклероза [1].

Необходимость назначения АПФ-ингибиторов (эналаприла) больным с нормальным АД и ИЗСД на ранних стадиях ДН не вызывает сомнений. Хорошая переносимость эналаприла и отсутствие гипотензивной реакции у детей и подростков с нормальным уровнем АД позволяют проводить лечение АПФ-ингибиторами длительно и добиваться полного антипротеинурического эффекта с МАУ менее 100 мг/сут. Рано начатое лечение при минимальном исходном уровне МАУ позволяет уменьшить продолжительность курса лечения АПФ-ингибиторами по сравнению с больными, имеющими более высокий уровень МАУ. Пациенты с начинающейся ДН в случае нормализации альбуминурии в результате лечения АПФ-ингибиторами нуждаются в тщательном контроле альбумина в моче (не реже 1 раза в 3 мес) для своевременного назначения повторного курса.

Лечение больных с ДН на стадии протеинурии менее эффективно в плане полного антипротеинурического эффекта, но позволяет значительно снизить уровень протеинурии и поддерживать АД в пределах нормы, что может способствовать снижению темпов прогрессирования гломерулосклероза и отсрочить появление признаков хронической почечной недостаточности [1, 5, 12].

Имеются различные мнения о стойкости антипротеинурического эффекта после отмены АПФ-ингибиторов у больных с МАУ и протеинурией. Большинство авторов считают, что у больных с нормальным уровнем АД и с ДН на стадии протеинурии уже через несколько недель после отмены препарата содержание белка в моче возвращается к исходному уровню [9]. У пациентов с МАУ, по данным М. В. Шестаковой и соавт. [3], антипротеинурический эффект после отмены эналаприла сохранялся в течение полугода. Вероятно, длительность эффекта после отмены АПФ-ингибиторов при ДН зависит от степени морфологических изменений ткани почек. Чем раньше начато лечение, тем больше возможность обратного развития начинающегося гломерулосклероза.

В нашем исследовании у больных с МАУ стойкость эффекта в большинстве случаев достигала

9 мес после отмены эналаприла, в группе пациентов с протеинурией этот показатель не оценивали.

Таким образом, назначение препаратов из группы АПФ-ингибиторов показано всем больным с ДН и стабильно нормальным уровнем АД на стадии как начинающейся, так и выраженной ДН.

Выводы

1. Монотерапия эналаприлом (ренитеком) в субпрессорных дозах к концу 9-го месяца лечения позволила более чем у 80% больных с ДН на стадиях МАУ и протеинурии и нормальным уровнем АД достигнуть полного или частичного антипротеинурического эффекта.

2. Лечение эналаприлом наиболее эффективно при уровне МАУ менее 100 мг/сут.

3. Хорошая переносимость эналаприла и отсутствие гипотензивного эффекта в результате приема субпрессорных доз 5—10 мг/сут позволяют при необходимости проводить лечение длительными курсами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елусеев О. М. // Тер. арх. — 1995. — № 4. — С. 66—69.
2. Шереметьева О. В. Фармакодинамика ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на различных стадиях диабетической нефропатии у подростков с инсулинзависимым сахарным диабетом. Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1994.
3. Шестакова М. В., Шереметьева О. В., Дедов И. И. // Клини. мед. — 1995. — № 3. — С. 96—99.
4. Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: механизмы развития и прогрессирования, лечение и профилактика. Автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 1995.
5. Becker G. J., Whitworth J. A., Ihle B. U. et al. // Kidney int. — 1994. — Vol. 45, Suppl. — P. S 167—S 170.
6. Chase H. P., Garg S. K., Harris S. et al. // Ann. Ophthalmol. — 1993. — Vol. 25, N 8. — P. 284—289.
7. Dran V. J. // ACE Rep. — 1988. — N 47. — P. 1—4.
8. Fujikara C. K., Padilha R. M., Zatz R. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 286—293.
9. Glasscock R. J. // Amer. J. Nephrol. — 1990. — Vol. 10, Suppl. — P. 88—93.
10. Heeg J. E., de Jong P. E., van der Hem G. K., de Zeeuw D. // Kidney int. — 1987. — Vol. 32. — P. 78—83.
11. Heeg J. E., de Jong P. E., van der Hem G. K., de Zeeuw D. // Ibid. — 1989. — Vol. 36. — P. 272—279.
12. Kamper A. Z., Strandgaard S., Legssac P. P. // Amer. J. Hypertens. — 1992. — Vol. 5. — P. 423—430.
13. Laragh J. H. // Amer. J. Med. — 1992. — Vol. 92, Suppl. 4—B. — P. 3S—7S.
14. Marre M., Leblanc H., Suarez L. et al. // Brit. med. J. — 1987. — Vol. 294. — P. 1448—1452.
15. Mathiesen E. R., Hommel E., Giese J., Parving H. H. // Ibid. — 1991. — Vol. 303. — P. 81—87.
16. Mimran A., Insua A., Ribstein J. // Amer. J. hypertens. — 1988. — Vol. 6. — P. 919—923.
17. Mimran A., Insua A., Ribstein J. et al. // Diabet. Care. — 1988. — Vol. 11. — P. 850—853.
18. Taguma Y., Kitamoto Y., Futaki G. et al. // N. Engl. Med. — 1985. — Vol. 313. — P. 1617—1620.
19. Wiegmann T. B., Herrow K. G., Chonko A. M. et al. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — P. 62—67.

Поступила 27.03.97