**Оптимизация лечения больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией, микроальбуминурией**

Асс. Шавлохова Э.А., асс. Харебова Ф.Ю.

Кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии.

Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Изучен нефропротективный эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антогонистов альдостерона, блокаторов АТ2-рецепторов у больных сахарным диабетом, микроальбуминурией и артериальной гипертензией.

По данным экспертов ВОЗ, в мире более 100 млн. человек страдают сахарным диабетом (СД). Частота встречаемости СД в России достигает 1,5 – 3,5 %. У больных инсулинозависимым СД частота поражения почек составляет 40 % [1]. Примерно у 70 % больных инсулинонезависимым СД отмечают стойкую микроальбуминурию, переходящую в протеинурию, 80 % таких больных погибают от уремии [2].

К структурным и функциональным нарушениям, определяющим прогрессирование патологии почек, относятся [1,3]:

- увеличение скорости клубочковой фильтрации за счет спазма эфферентных артериол, возникающего под действием ангиотензина II;

- изменение заряда почечного фильтра, приводящее к уменьшению силы отталкивания молекул альбумина и появлению его в моче;

- утолщение и нарушение целостности почечного фильтра за счет пролиферации мезангия, увеличения числа фибробластов и, как следствие, разрастания коллагеновых волокон в строме почки и непосредственно в почечном клубочке.

Эти изменения клубочкового аппарата почки формируются под влиянием повышенной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в первую очередь основных ее гормонов – ангиотензина II и альдостерона. Поэтому представляется важной блокада повышенной активности нейрогормонов с целью осуществления адекватной нефропротекции.

Заслуживают внимания многочисленные работы по благоприятному нефропротективному действию ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или, как их сейчас называют, нейрогормональных модуляторов. Однако препараты этой группы не обеспечивают полное подавление РААС.

Известно два пути синтеза ангиотензина II. Первый осуществляется в циркулирующей крови при участии АПФ, а второй - в тканях под влиянием ферментов химаз. Ведущим при хронических процессах является второй путь. С целью блокады действия ангиотензина II на тканевом уровне используют блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Вместе с тем, применение двух групп препаратов не обеспечивает адекватное подавление эффектов альдостерона, синтез которого зависит не только от ангиотензина II, но и от уровня ионов калия, гормонов роста, эндотелина I и других биологически активных веществ [1,4]. Альдостерон потенцирует процесс фиброзирования в почечном клубочке. Таким образом, более полная блокада РААС способна оказать благоприятное нефропротективное действие, в частности, за счет замедления фиброза почечных клубочков.

Учитывая определенную роль ИАПФ в обеспечении нефропротекции у больных СД, микроальбуминурией и артериальной гипертензией, с одной стороны, и замедление фиброза почечных артерий за счет блокады альдостерона, с другой, целесообразным представлялось изучение влияния комбинированной терапии и монотерапии у больных СД, микроальбуминурией и артериальной гипертензией на течение болезни.

Материал и методы. Было обследовано 32 больных СД II и артериальной гипертензией, находившихся в эндокринологической больнице г. Владикавказа.

Критериями включения были: СД инсулинопотребный; стабильная гликемия на протяжении 30 дней на фоне гипогликемизирующей терапии; альбуминурия от 20 до 300 мг/сут, в анамнезе артериальная гипертензия в течение 5 лет; скорость клубочковой фильтрации от 40 до 80 мл/мин; сывороточный уровень креатинина от 44 до 115 мкмоль/л. Среди обследованных было 20 женщин; 22 мужчины. В обследование не были включены больные, имевшие гломерулонефрит в анамнезе; патологические изменения в общем анализе мочи на момент обследования; протеинурия 4300 мг/сут; скорость клубочковой фильтрации < 40 мл/мин; обострение хронического пиелонефрита; уровень креатинина > 220 мкмоль/л; непереносимость изучаемых препаратов.

Все обследованные больные были разделены на 3 группы методом случайной выборки (метод «пакета»). В 1-ю группу вошло 12 больных, получавших монотерапию ингибиторов АПФ эналаприлом, 2-я группа – комбинированная терапия эналаприлом и блокатором ангиотензивных рецепторов лозартаном (Козаар); 3-я группа – комбинированная терапия эналаприлом, лозартаном и антагонистом альдостерона спиронолактоном (альдактон). Всем больным проводили определение креатинина, микроальбуминурии, скорости клубочковой фильтрации, суточное монитирование АД. Начальная доза эналаприла составляла 2,5 мг, спиронолактона – 12,5 мг. Дозу препаратов увеличивали постепенно в течение 30 дней. Целью титрования дозы было снижение АД до 130/90 мм рт.ст.

Методы исследования. Экскрецию альбумина с мочой определяли на биохимическом анализаторе «Progress» (KONE, Финляндия). Сывороточные уровни калия и креатинина определяли каждые 7 дней. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле Сockcroft-Janel (пересчетный коэффициент для женщин 0,85). Суточное мониторирование АД осуществляли на АВРМ – 02/м (Meditex, Венгрия).

Результаты исследования. Существенной динамики уровня креатинина в трех группах не отмечено. Таким образом, комбинированная терапия не приводила к ухудшению этого показателя (табл.1).

Таблица 1

Динамика сывороточного уровня креатинина (мкмоль/л)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа | I(n=12) | II(n=10) | III(n=12) |
| Исходно | 72,55±2,1 | 78,11±3,2 | 75,3±2,1 |
| 12 мес. | 76,3±1,2 | 83,4±2,1 | 79,7±1,5 |

Исходно микроальбуминурия составила, мг/сут.: в I группе – 97 – 280, во II группе – 110 – 260, в III группе – 108 – 260. В зависимости от выраженности микроальбуминурии больные каждой группы были разделены на 2 подгруппы: < 200 и > 200 мг/сут. Результаты лечения приведены в табл. 2.

Таблица 2

Динамика альбуминурии у больных с экскрецией альбуминов

<200 и > 200 мг/сут

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа | I (n=12) | II (n=10) | III (n=12) |
| < 200 | > 200 | < 200 | > 200 | < 200 | > 200 |
| Исходно | 150,3±15,1 | 230,1±15,3 | 130,1±7,2 | 250,4±13,1 | 150,1±14,2 | 240,2±10,7 |
| 6 мес. | 127,4±12,4 | 190,0±8,1 | 85±11,7 | 145±7,2 | 112,5±17,2 | 135,4±10,7 |
| 12 мес. | 91,3±10,3 | 130,2±14,1 | 60,7±8,2 | 94,1±10,1 | 70,9±12,9 | 87,3±13,5 |
| Δ % | -38±3,1 | -60±1,5 | -50±3,0 | -61±2,5 | -52±2,5 | -62±3,1 |

В зависимости от исходной скорости клубочковой фильтрации больных также разделили на две подгруппы ≤ 50 и > 50 мл/мин. Положительную динамику наблюдали в обеих подгруппах, однако скорость прироста клубочковой фильтрации была достоверна выше у больных с более низким значением этого показателя (табл. 3).

Таблица 3

Динамика скорости клубочковой фильтрации у больных

с уровнем < 50 и > 50, мл/мин

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа | I (n=12) | II (n=10) | III (n=12) |
| < 50 | > 50 | < 50 | > 50 | < 50 | > 50 |
| Исходно | 42,4±8,3 | 62,1±10,1 | 40,1±11,2 | 50,1±12,1 | 42,3±10,4 | 56,8±14,4 |
| 12 мес. | 80,2±11,7 | 72,4±8,2 | 80,2±12,1 | 82,1±10,1 | 86,2±10,2 | 89,6±10,5 |
| Δ % | 90,2±1,1 | 48,5±7,2 | 95,1±3,1 | 50,1±3,2 | 96,1±2,1 | 56,1±3,5 |
| Скорость прироста мл/мин./мес. | 3,1±0,6 | 1,1±0,5 | 3,3±0,6 | 2,5±0,2 | 3,5±0,5 | 2,6±0,4 |

На фоне комбинированной терапии (II и III группы) темп прироста скорости клубочковой фильтрации был выше, чем на фоне монотерапии эналаприлом. Достоверных различий темпа прироста скорости клубочковой фильтрации в группах больных, получавших комбинированную терапию, не выявили, однако имелась тенденция, указывающая на большую эффективность комбинации трех препаратов (эналаприл + лозартан + спиронолактон).

По данным суточного мониторирования, исходные значения АД в трех группах составляли 152,2 ± 11,4 / 91,3 ± 5,1; 155,1 ± 10,4 / / 92,2±3,5 и 153,8±9,8 / 92,5±2,5 мм рт.ст. соответственно.

После 2-недельной коррекции терапии АД составило в среднем 150,4±9,2 / 87,5±4,2; 151,1±3,7 / 87,3±3,5 и 151,1±5,2 / 86,2±3,2 мм рт.ст. В дальнейшем за период наблюдения при повторном мониторировании через 6 и 12 месяцев среднесуточное АД у пациентов всех групп АД не превышало 130/90 мм рт.ст.

Обсуждение результатов. В настоящее время имеется довольно полное представление о РААС, основная роль в которой принадлежит ангиотензину II. Свое физиологическое действие оказывали через мембранные рецепторы – АТ1 и АТ2 и путем активации альдостерона. Стимуляция АТ1-рецепторов опосредует сосудистые и эндокринные эффекты ангиотензина II, которые имеют ведущее значение в прогрессировании почечной недостаточности. Стимуляция АТ2-рецепторов приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления, уменьшению гипертрофии, мезангиума и предупреждению снижения скорости клубочковой фильтрации.

Сегодня невозможно установить, как и когда у конкретного больного меняется активность составных компонентов РААС, что вынуждает обсуждать целесообразность одновременного применения ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов. При одновременной блокаде АПФ и АТ1-рецепторов сочетаются эффекты накопления брадикинина, ангиотензина (1-7), однако в крови остается высоким уровень альдостерона.

Альдостерон – один из мощных минералокортикостероидов, обеспечивающий постоянство объема жидкости в организме путем регуляции обмена калия и натрия. Кроме того, альдостерон активирует фибробласты и увеличивает продукцию коллагена, и, следовательно, способствует увеличению массы мезангиума, утолщение стенки сосудов клубочков и, как следствие, нефросклероз и сморщивание почки. В связи с этим понятна необходимость блокады продукции альдостерона, особенно у больных сахарным диабетом, у которых наблюдается повышенная активность РААС.

В трех группах сравнения мы выявили уменьшение микроальбуминурии как в период снижения, так и на фоне стабильного АД. В обеих группах больных, получавших комбинированную терапию, степень снижения экскреции альбуминов с мочой была достоверно выше, чем в группе больных с монотерапией.

Полученные данные свидетельствуют о выраженном нефропротективном эффекте в группе с комбинацией трех препаратов и эналаприла с лозартаном и наличии тесной корреляции между снижением микроальбуминурии и динамикой скорости клубочковой фильтрации.

**Список литературы**

Viberti G. Renal complications in diabets mellitus. Jn: Current therapy in nephrology and hypertension. Ed.R.Classock.1987, 109-115.

Тареева И.Е. Нефрология //Медицина. 1995. 322-379.

Шейман Д. Патофизиология почки. Москва, Бином, 1997.

Mc Murray M. Pharmacological treatment of heart failure // Jn: Controviersies in the management of heart failure. Churchill Livingston, 1997.