

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Л.В. Козлова^{1*}, Р.А. Хохлов¹, Н.М. Ахмеджанов²

¹ Воронежская областная клиническая больница №1. 394082, Воронеж, Московский проспект, д.151

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

Клиническая эффективность применения гликозаминогликанов у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца

Л.В. Козлова^{1*}, Р.А. Хохлов¹, Н.М. Ахмеджанов²

¹ Воронежская областная клиническая больница №1. 394082, Воронеж, Московский проспект, д.151

² Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990, Москва, Петроверигский пер., д.10

Цель. Изучить клиническую эффективность применения сулодексида у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и ишемической болезнью сердца (ИБС) в профилактике контраст-индуцированной нефропатии (КИН).

Материал и методы. Пациенты с СД 2 типа и ИБС, перенесшие рентген-контрастные процедуры, были рандомизированы в две группы: 56 пациентам основной группы вводили внутривенно сулодексид (Весел Дуэ Ф, «Альфа Вассерманн», Италия) по стандартной схеме; 56 больных контрольной группы получали нефракционированный гепарин.

Результаты. Частота развития КИН в основной и контрольной группах составила, соответственно, 16% и 42% ($p < 0,01$). При лечении сулодексидом у 89,3% больных отмечено снижение уровня микроальбуминурии (МАУ), в контрольной группе динамики МАУ не выявлено. В исследуемых группах не было ухудшения показателей ЭхоКГ. У больных, получавших сулодексид, отмечено достоверное снижение уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Сулодексид привел к удлинению активированного частичного тромбопластинового времени ($30 \pm 0,6$ до $34 \pm 0,5$ с) без изменения уровня фибриногена. При использовании сулодексида не выявлено гемоконгуляционных и геморрагических осложнений эндоваскулярного вмешательства. Не отмечено ни одного случая тромбоцитопении. Более высокий риск развития КИН у больных, не получавших сулодексид, по сравнению с больными, принимающими сулодексид, был ассоциирован с множественным поражением коронарных сосудов, приемом диуретиков в перипроцедурный период, дозой контрастного препарата, длительностью госпитализации, серьезностью интервенционных вмешательств.

Заключение. Применение сулодексида у больных СД 2 типа и ИБС, подвергшихся рентген-контрастным процедурам, предупреждает почечную дисфункцию, оказывая антипротеинурический эффект, корригируя нарушения липидного обмена и свёртывающей системы крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, контраст-индуцированная нефропатия, сулодексид.

РФК 2011;7(5):584-590

Clinical efficacy of glycosaminoglycans in patients with diabetes mellitus and ischemic heart disease

L.V. Kozlova^{1*}, R.A. Khokhlov¹, N.M. Akhmedzhanov²

¹ Voronezh Regional Clinical Hospital № 1. Moskovsky Prospekt 151, Voronezh, 394082 Russia

² State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Aim. To study sulodexide clinical efficacy in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and ischemic heart disease (IHD) in prevention of contrast induced nephropathy (CIN).

Material and methods. Patients with type 2 DM and IHD who undergone X-Ray contrast intervention. The patients were randomized into 2 groups: 56 patients of the main group were i/v administered sulodexide (Vessel Due F, "Alfa Wassermann", Italy) according to standard procedure; 56 patients of the control group were treated with unfractionated heparin.

Results. The incidence of CIN in the main and control groups was, respectively, 16% and 42% ($p < 0,01$). Reduction of microalbuminuria (MAU) was found in 89.3% of the sulodexide group patients. MAU dynamics in patients of control group was not observed. There were no deteriorations in echocardiography characteristics in patients of both groups. The reduction in low density cholesterol and triglyceride plasma levels was observed in the main group. Sulodexide induced a lengthening of the activated partial thromboplastin time (from $30 \pm 0,6$ to $34 \pm 0,5$ s), without altering fibrinogen level. There were no thrombotic and hemorrhagic complications of endovascular intervention in sulodexide group. No one case of thrombocytopenia was observed. Higher risk of CIN in patients without sulodexide treatment compared with this in sulodexide treated patients was associated with multiple lesions of coronary arteries, diuretic intake in periprocedural period, contrast agent dose, duration of hospitalization, seriousness of intervention.

Conclusion. Sulodexide therapy in patients with 2 type DM and IHD undergone X-Ray contrast intervention prevents renal dysfunction, providing antiproteinuric effect and correcting lipid metabolism and coagulation system disturbances.

Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus, contrast-induced nephropathy, sulodexide.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(5):584-590

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lvkozlova@mail.ru

Своевременным и самым надёжным методом диагностики атеросклеротического поражения остаётся селективная коронароангиография (КАГ), выявляющая степень, локализацию и протяжённость поражения коронарного русла [1]. Внутрисосудистое введение

йодсодержащих контрастных веществ при КАГ и чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) ассоциируется с риском развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН), так как основной путь экскреции контрастных веществ из организма осуществляется через почки [2-5]. КИН увеличивает риск стойкого ухудшения функции почек, сердечно-сосудистых осложнений, продолжительность пребывания пациента в стационаре [6,7]. КИН с переходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН) чаще всего возникает у больных с исходно нарушенной функцией почек, особенно часто при сахарном диабете (СД) [8,9]. Большинство данных, полученных из исследований, ука-

Сведения об авторах:

Козлова Лидия Владимировна — соискатель кафедры госпитальной терапии ВГМА им. Н.Н. Бурденко

Хохлов Роман Анатольевич — д.м.н., руководитель Воронежского областного кардиологического диспансера

Ахмеджанов Надир Мигдатович — к.м.н., в.н.с.

Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины

зывают на то, что у больных, имеющих хроническую болезнь почек и СД, риск развития КИН приближается к 50-90% [10-12].

В этой связи привлекает внимание применение препарата из группы гликозаминогликанов сулодексид (Вессел Дуэ Ф; «Альфа Вассерманн», Италия), оказывающего антитромботический, профибринолитический, антикоагулянтный и вазопротективный эффекты на уровне макро- и микрососудов [13-19].

Цель исследования — изучить клиническую эффективность применения сулодексида у больных СД 2 типа с атеросклеротическим поражением коронарного русла в контексте профилактики латентной нефропатии, индуцированной введением контрастных веществ.

Материал и методы

Объектом исследования явились 112 пациентов (56 мужчин и 56 женщин >50 лет) с СД 2 типа (среднетяжелое течение в фазе компенсации и субкомпенсации) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) 1-3 степени и ишемической болезнью сердца (ИБС, стенокардия III-IV ФК), которые обращались за амбулаторной и стационарной помощью в эндокринологическое и кардиологическое отделения ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 1» в период с 2001 по 2009 гг. Всем пациентам планировалось проведение КАГ.

Критерии не включения: симптоматические формы АГ, гемодинамически значимые пороки сердца, тяжелая степень тяжести и декомпенсация СД 2 типа, СД 1 типа, постоянная форма фибрилляции предсердий, некоронарогенные заболевания миокарда, тяжелая сопутствующая патология, злокачественные новообразования. Тип СД, компенсацию и степень тяжести

оценивали в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Москва, 2009). Диагноз «артериальная гипертензия» и «ИБС» устанавливали в соответствии с критериями, изложенными в соответствующих Национальных рекомендациях [20,21].

Обследование пациентов проводилось исходно при проведении рандомизации (0 нед), а также через 1, 3, 10 дн и 6 мес терапии. Всем пациентам проведены стандартное клиническое (со сбором анамнеза) и лабораторно-инструментальное исследования основных клинических и биохимических параметров анализа крови (включая определение уровня креатинина сыворотки крови до и через 48 ч после проведения КАГ) и мочи, исследование уровня гликированного гемоглобина и альбуминурии по стандартным методикам, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием формулы Кокрофта-Голта (норма для мужчин 100-150 мл/мин/1,73м², для женщин — 85-130 мл/мин/1,73м²), морфофункциональных показателей сердца (фракция выброса левого желудочка [ФВ ЛЖ], конечный диастолический размер левого предсердия [КДР ЛП], КДР ЛЖ, конечный систолический размер ЛЖ [КСР ЛЖ], толщина межжелудочковой перегородки [ТМЖП], толщина задней стенки ЛЖ [ТЗСЛЖ], масса миокарда ЛЖ [ММЛЖ], общее периферическое сопротивление сосудов [ОПСС]), показателей системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время [АЧТВ], протромбиновый индекс [ПТИ], растворимые фибриномономерные комплексы [РФМК], фибриноген, тромбоциты). После скрининга продолжительностью 1 нед все пациенты, удовлетворяющие критериям включения, по результатам рандомизации были расформированы в две группы больных, необходимые для выполнения поставленных в работе задач.

Пациентам 1-ой группы внутривенно вводили сулодексид («Вессел Дуэ Ф», Alpha Schiapparelli Wassermann Spa, Италия; 003150/08.07.93) по 600 ЛЕ (1 ампула), предварительно растворяя его в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида, за 12 ч до КАГ и в той же дозе спустя 6 ч после процедуры; далее инъекции проводили в течение 7-10 сут, а затем переходили на назначение препарата внутрь по 250 ЛЕ 2 раза в день (утром и вечером) в течение 6 мес.

Вторая группа больных получала препарат нефракционированного гепарина (НФГ) подкожно в дозе по 5000 МЕ за 12 ч до КАГ и через 8-12 ч после, а затем в течение 3-5 дн по 5000 МЕ три раза/сут. Дальнейшее лечение представляло стандартные протоколы ведения пациентов с СД и ИБС.

Протокол и дизайн исследования были утверждены на заседании Локального этического комитета при ВГМА им Н.Н. Бурденко от 20 мая 2010 г (протокол №10 от 20.05.2010 г.). Все пациенты подписывали

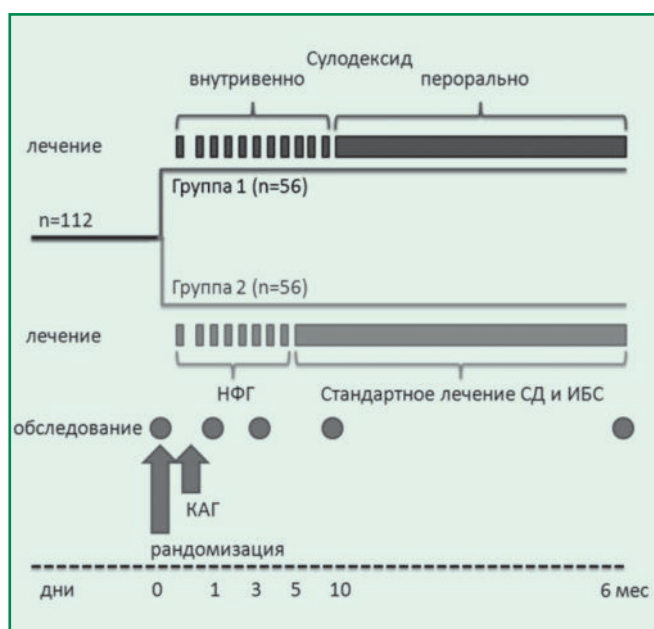


Рис. 1. Дизайн исследования

информированное согласие на участие в исследовании.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики. В работе обсуждаются результаты, в которых достоверность различия изучаемых показателей выражена показателем $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика больных, включённых в исследование, представлена в табл. 1.

Группы сравнения были сопоставимы по основным демографическим показателям, длительности заболевания, сопутствующим заболеваниям, индексу массы тела (ИМТ), исходному уровню креатинина сыворотки и СКФ, показателям липидного обмена, уровню гемоглобина крови, фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), частоте гипертрофии ЛЖ, ФК ХСН

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов в группах

Показатель	1 группа (n=56)	2 группа (n=56)
Возраст, годы	56,12±0,49	55,11±0,54
Пол (м/ж), n	17/39	19/37
ИМТ, кг/м ²	28,1±3,3	29,5±4,3
АД, мм рт.ст.	159/99	157/102
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	91,1±2,0	93,3±2,0
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,8±1,7	79,5±1,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,1±0,4	5,4±0,3
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,2	2,4±0,1
Фибриноген, мг/дл	542,2±15,2	531,7±17,2
Гемоглобин, г/л	127,2±1,5	122,3±1,3
Объем контраста, мл	110,1±4,3	126,6±7,2
Фракция выброса левого желудочка, %	50,6±1,2	51,8±1,3
ХСН, ФК II (НУНА), n (%)	35 (62%)	34 (60 %)
ХСН, ФК III (НУНА), n (%)	21 (38%)	22 (40 %)
Гипертрофия ЛЖ, %	67	65
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	44	41
Множественное поражение коронарных сосудов, %	66,9	70,3
Протеинурия, г/л	0,096±0,021	0,099±0,042
Прием ИАПФ, %	51	52
Прием диуретиков, %	27,2	32,7
ТЛБАП, %	38	40
Стентирование, %	62	60
По всем показателям $p > 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, n (%). ИМТ=индекс массы тела, СКФ=скорость клубочковой фильтрации, ИАПФ=ингибиторы АПФ, ТЛБАП=транслюминальная баллонная ангиопластика		

(по классификации НУНА), объему введенного контраста, характеру интервенционного вмешательства. В группах пациентов одинаково часто отмечались инфаркт миокарда в анамнезе, а также множественное поражение коронарных сосудов.

Медикаментозное лечение в группах существенно не различалось и проводилось согласно принятым в РФ стандартам и включало диету, гипогликемическую, антигипертензивную терапию (ИАПФ) и при необходимости прием мочегонных препаратов. Инсулинотерапию получали 8 (25%) и 13 (16%) пациентов из 1-ой и 2-ой групп, соответственно, остальные — диетотерапию и препараты группы сульфонилмочевины.

При проведении рентген-контрастных процедур (транслюминальная баллонная ангиопластика [ТЛБАП] и стентирование) в ближайшие сроки наблюдения, в 1 группе больных в период госпитализации не было серьезных кардиальных и почечных осложнений независимо от уровня креатинина после процедуры, в то время как во 2-ой группе у двух пациентов (3,6 %) с КИН развился ИМ, что относится к тяжелым осложнениям процедуры. Трем пациентам с развившейся острой почечной недостаточностью (ОПН) потребовалось проведение гемодиализа. У четвертого пациента 5 сеансов гемодиализа постепенно снизили уровень креатинина до значения, близкого к исходному. Ни у одного пациента без КИН в период госпитализации не отмечено серьезных нежелательных явлений.

Исследование альбуминурии и функции почек

В результате лечения Вессел Дуэ Ф у 50 из 56 больных 1-ой группы отмечено снижение уровня микроальбуминурии (МАУ). У 35 больных с МАУ уже через 10 дн отмечалось достоверное снижение экскреции альбумина (у половины обследуемых до нормоальбуминурии), в дальнейшем антипротеинурический эффект сохранялся и оставался неизменным даже спустя 6 мес приема сулодексида (табл. 2). В то же время, у пациентов из 2-ой группы достоверного изменения микроальбуминурии выявлено не было.

Таблица 2. Динамика микроальбуминурии (мг/сут) в группах на фоне лечения

Время исследования	1 группа (n=56)	2 группа (n=56)
Исходно	94,1±16,3	96,1±13,1
1 день	87±7,5	98,5±16,5
3 день	60±11,5	95,5±18,5
10 день	43±14*	98,4±7,5
6 мес	45±14	96,1±5,5
* $p < 0,05$ — по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы. Данные представлены в виде $M \pm m$		

Таблица 3. Характеристика исследуемых больных с КИН и без КИН

Показатель	Пациенты с КИН (n=31; 28%)	Пациенты без КИН (n=81; 72%)
Множественное поражение коронарных сосудов (при КАГ), %	78*	60
Объем контраста, мл	149,5±10,9*	95,3±10,0
ХСН III-IV ФК по NYHA, %	32*	8
Прием диуретиков, %	48	21
Длительность госпитализации, дни	18,4±1,4*	11,2±0,7
ТЛБАП, %	20	34*
Стентирование, %	34*	11
Метформин, %	12	13
Инсулиноterapia, %	25	16

* p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем противоположной группы.
Данные представлены в виде M±m или %

У больных с протеинурией в целом существенной динамики уровня экскреции белка с мочой не отмечено. Снижение протеинурии в 1-й группе наблюдалось не ранее 10-го дня применения сулодексида (с 428 ± 94 мг/сут до 331 ± 160 мг/сут), а достоверный антипротеинурический эффект отмечался лишь к концу 6 мес.

Частота развития КИН во всей популяции госпитализированных больных составила 28% (31 из 112). При сопоставимом исходном уровне почечной функции КИН значительно чаще развивалась во 2-ой группе, чем в 1-ой группе больных (16% [n=8] и 42% [n=23], соответственно). У всех пациентов были оценены СКФ и уровень сывороточного креатинина до и через 48 ч после проведения процедур ТЛБАП и стентирования. Полученные данные свидетельствуют о более значимом повышении креатинина и снижении СКФ у больных 2-ой группы по сравнению с пациентами из 1-ой группы. После проведения процедур ТЛБАП и стентирования уровень СКФ был достоверно снижен во 2-ой группе больных по сравнению с пациентами из 1-ой группы ($95,6 \pm 5,2$ и $83,2 \pm 3,7$ мл/мин/1,73м², соответственно), тогда как уровень креатинина сыворотки достоверно не изменился ($89,3 \pm 4,1$ и $86,5 \pm 3,3$ мл/мин/1,73м², соответственно).

Обобщенная сравнительная характеристика пациентов с СД 2 типа с и без КИН после проведения рентген-контрастных процедур представлена в табл. 3.

При сравнении пациентов с КИН и без КИН достоверное отличие отмечено в частоте ХСН (III-IV по NYHA), множественности поражений коронарных сосудов, объеме вводимого контрастного препарата и длительности проведения контрастных процедур (ТЛБАП и КАГ).

При анализе средних значений ИМТ в исследуемых группах больных достоверных различий не выявлено ($27,1 \pm 3,3$ кг/м² и $29,5 \pm 4,3$ кг/м²).

Исследование морфофункциональных показателей сердца

По результатам ЭхоКГ, у исследуемых больных выявлены выраженные структурные изменения в виде достоверного увеличения КДР ЛП, ТМЖП, ММЛЖ. Анализируя полученные данные Допплер-ЭхоКГ, диастолическая дисфункция ЛЖ отмечена у всех обследованных больных, при этом существенно преобладал тип «с замедленной релаксацией»: в 1-ой группе у 31 (55,4%) пациента, во 2-ой группе у 32 (57,7%) пациентов. У больных имеется выраженное замедление миокардиальной релаксации (время замедления потока раннего диастолического наполнения = $235,4 \pm 32,1$ мс), что говорит о том, что диастолическая функция ЛЖ у больных находится в фазе гемодинамических приспособительных реакций, действующих через повышение конечного диастолического давления ЛЖ и приводящих к формированию «псевдонормального» и «рестриктивного» трансмитрального спектров.

Полученные нами ЭхоКГ данные показали наличие ремоделирования ЛЖ у 100% обследованных больных. Установлено, что в группах обследованных больных преобладали пациенты с концентрической гипертрофией ЛЖ (85%) и достоверно реже встречалась эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (15%). Применение сулодексида в течение 6 мес не привело к достоверному изменению показателей ЭхоКГ (табл. 4).

Таблица 4. Характеристика пациентов, подвергшихся ТЛБАП и стентированию в группах

Показатель	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=56)	
	Исходно	10-е сутки	Исходно	10-е сутки
ФВ ЛЖ, %	52,5±0,2	53,6±0,1	51,5±0,3	54,4±0,2
КДР ЛП, см	4,15±0,7	4,11±0,4	4,2±0,5	4,25±0,3
КДР ЛЖ, см	4,90±0,07	4,87±0,05	4,8±0,05	4,9±0,03
КСР ЛЖ, см	3,16±0,07	3,2±0,05	3,2±0,05	3,3±0,1
ТМЖП, см	1,33±0,03	1,31±0,1	1,35±0,05	1,37±0,03
ТЗСПЖ, см	1,22±0,03	1,2±0,02	1,3±0,05	1,32±0,02
ММЛЖ, г	319,4±11,2	321±11,4	318,7±9,2	322,5±9,1
ОПСС, динхсхсм ⁻⁵	4800,7±330	4780,7±325	4820±350	4826±349

* p<0,05 – различия достоверны между этапами.
Данные представлены в виде M±m

Исследование липидного обмена

С целью уточнения риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний нами рассчитывались такие показатели, как уровень холестерина (ХС), липопротеинов низкой (ЛПНП), высокой (ЛПВП) плот-

Таблица 5. Динамика показателей липидного обмена в группах на фоне лечения

Показатель	Группа 1 (n=56)		Группа 2 (n=56)	
	Исходно	10-й день	Исходно	10-й день
Холестерин, ммоль/л	5,1±0,4	4,8±1,3	5,4±0,3	5,6±1,3
ЛПВП, ммоль/л	1,9±0,2	1,7±0,1	2,0±0,4	2,5±0,6
ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,9	3,0±0,4*	3,6±0,9	3,8±0,4
ИА	3,6±1,6	3,3±0,6*	3,4±1,6	3,9±0,6
Триглицериды, ммоль/л	2,6±0,2	1,7±0,6*	2,4±0,1	3,7±0,6

* р<0,05 — по сравнению с исходными показателями.
Данные представлены в виде М±m

ности, триглицеридов (ТГ), индекс атерогенности. Данные показатели достоверно различались в группах больных через 10 дн и 6 мес терапии.

Отмечено снижение уровней ХС ЛПНП и ТГ. Таким образом, наибольший риск прогрессирования атеросклероза выявлен во 2-ой группе пациентов.

Исследование показателей системы гемостаза

При сопоставлении данных коагулограмм обеих групп отличия касались только более низкой активности факторов протромбинового комплекса ($103 \pm 1,3\%$ и $98 \pm 1,4\%$, соответственно). По большинству показателей коагулограмм, отражающих состояние гемостаза, наблюдаемые группы были полностью сопоставимы, что явилось основанием для проведения оценки антикоагулянтной эффективности Сулодексида (1-я группа) и без добавления в комплексную терапию сулодексида (2-я группа).

На фоне применения НФГ у больных 2-ой группы начиная с 1-х сут и в течение последующих 10 дн снизилась активность факторов внешнего механизма образования протромбиназы (уменьшение величины протромбинового индекса [ПТИ]). К 10-м сут, несмотря на противотромботическую профилактику, наблюдалось повышение уровня фибриногена в крови; а также к это-

му сроку усиливались антитромбиновая активность крови (увеличение тромбинового времени) и фибринолиз. Следует отметить, что в послеоперационном периоде на фоне действия гепарина наблюдался количественный рост содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, свидетельствующий о деградации фибриногена и фибрина в процессе их усиленного протеолиза.

Действие Сулодексида привело к удлинению активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), при этом практически не изменился уровень фибриногена в крови в течение всего наблюдения. Вместе с тем, при использовании сулодексида не было выявлено послеоперационных гемокоагуляционных осложнений; кроме того, не отмечено и геморрагических осложнений в раннем периоде после эндоваскулярного вмешательства. Не отмечено ни одного случая тромбоцитопении.

Обсуждение

Контраст-индуцированная нефропатия является актуальной проблемой в клинической практике, нарастающей параллельно с распространением диагностических и лечебных процедур у больных сахарным диабетом 2 типа с использованием контрастных средств ввиду основного пути их элиминации через почки. КИН увеличивает продолжительность госпитализации, следовательно, и финансовые затраты. Характер и выраженность осложнений в перипроцедурный период определяет высокий риск осложнений при проведении КАГ у больных [1, 7, 9, 14]. В нашем исследовании частота КИН во всей популяции наблюдаемых больных составила 28% (31 из 112), то есть соотносится с данными литературы. Для профилактики возникновения КИН при проведении рентген-контрастных процедур (ТЛБАП и КАГ) в работе было проведено клиническое сравнительное исследование эффективности использования антитромботического препарата сулодексида у пациентов с СД 2 типа. При сопоставимом исходном уровне почечной функции КИН значительно чаще развивалась

Таблица 6. Показатели системы гемостаза в группах в динамике (М±m)

Показатель	Группа 1 (n=56)				Группа 2 (n=56)			
	Исходно	1 день	3 день	10 день	Исходно	1 день	3 день	10 день
АЧТВ, с	30±0,6	33±1,1	34±1*	34±0,5*	31±0,5	31±1,0	30±0,6	30±0,5
ПТИ, %	98±1,4	89±1,5*	88±1*	90,2±1*	103±1,3	101±1,7	99±1,03	100±1,1
Фибриноген, г/л	4±0,2	4,02±0,2	4,2±0,2	4,4±0,1	4±0,2	4,2±0,3	3,8±0,2	4±0,1
РФМК, г/лх10 ²	7±0,5	13±0,9*	14±1,01*	14,4±1*	7±0,4	7,3±0,7	8±0,7	8,8±1
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	255±12,4	236±12	246±16	241±14	247±12	231±10,4	258,2±15	250±13
Резистентность капилляров, абс.ч.	4,5±0,6	9±0,8*	9±0,6*	9±0,3*	5±0,4	5,4±0,4	5,6±0,6	5,2±0,4

*р<0,05 — по сравнению с исходными показателями

в контрольной группе (42 % и 16 %, соответственно; $p < 0,002$).

Большая социальная значимость сахарного диабета состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности в связи с поздними сосудистыми осложнениями диабета, в числе которых диабетическая нефропатия. Наиболее ранним маркером патологии почек является микроальбуминурия. Проведенные исследования показали, что лечение сулодексидом оказывает существенное положительное влияние на состояние клубочкового фильтра у больных с диабетической нефропатией при сахарном диабете 1 и 2 типа, которое проявляется достоверным снижением микроальбуминурии. Применение сулодексида позволяет достоверно снизить уровень экскреции альбумина у пациентов с микро- и макроальбуминурией. В нашем исследовании назначение сулодексида больным СД 2 типа привело к существенному снижению альбуминурии (77 %) с длительным сохранением протекторного эффекта после отмены препарата. Антипротеинурический эффект наступал в более ранние сроки, был более выраженным и стойким у больных с микроальбуминурией.

Лечение сулодексидом положительно влияет на липидный обмен у больных СД 2 типа, что проявляется в достоверном снижении уровня холестерина и триглицеридов. Подобное действие препарата вызывает особый интерес в связи с нефротоксическим действием гиперлипидемии на ткань почек. Высокие концентрации ХС в крови приводят к повреждению эндотелиальных клеток, отложению липидов в мезангиуме и в конечном итоге — к гломерулосклерозу. Н. Милее с соавт. высказали предположение, что гиперхолестеринемия (ГХС) является важным фактором риска, определяющим развитие и прогрессирование диабетической нефропатии [8,13]. Повреждающее действие дислипидемии, возможно, обусловлено увеличением проницаемости вследствие связывания липидов гликозаминогликанами базальной мембраны и нейтрализации гломерулярного отрицательного заряда. Обнаруженное нами снижение протеинурии, уменьшение ГХС, создающей риск поражения сосудистых

структур по типу атеросклеротических, может быть расценено позитивно, так как уменьшает прогрессирование заболевания.

Сулодексид не оказал влияния на антитромбиновую активность плазмы крови, однако уже с 3-х сут прогрессивно активизировал ее фибринолитическую активность. Сулодексид не противостоял росту растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови. Таким образом, сулодексид оказывает антикоагуляционный эффект, обладает противотромботическим действием, которое реализуется через механизмы подавления активности внутреннего и внешнего пути образования протромбиназы. Сулодексид активирует фибринолиз, тем самым снижая риск развития различного рода тромботических состояний, проявляя свое профибринолитическое действие. Также проявляет свое ангиопротективное действие, восстанавливая структуру и функциональную целостность эндотелия, повышая ее антитромбогенность и тромборезистентность [4,11,17,19].

Заключение

Высокий риск развития ИБС и периферической сосудистой патологии у больных СД 2 типа обуславливают необходимость проведения процедур с применением рентген-контрастных средств. Анализ характера и выраженности осложнений в перипроцедурный и отсроченный периоды подтверждает, что рентген-контрастные лечебно-диагностические процедуры у больных СД 2 типа с поражением коронарных артерий не являются абсолютно безопасными.

Высокий риск развития КИН для пациентов с СД 2 типа по сравнению с лицами с СД 2 типа с профилактическим приёмом сулодексида был ассоциирован с множественным поражением коронарных сосудов, приемом диуретиков в перипроцедурный период, дозой контрастного препарата, длительностью госпитализации, проведением серьезных интервенционных вмешательств. Превентивное применение Вессел Дуэ Ф создаёт предпосылки для профилактики почечной дисфункции, оказывая антипротеинурический эффект, корректируя нарушения липидного обмена, свёртывающей системы крови.

Литература

1. Volgina G.V. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis, risk factors, prevention strategy. *Shkola nefrologa* 2006;8(2):176-183. Russian (Волгина Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики. *Школа нефролога* 2006;8(2):176-183).
2. Savchenko A.P. Interventional Cardiology. Coronary angiography and stenting: a clinical guide. Moscow: GEOTAR – Media; 2010. Russian (Савченко А.П. Интервенционная кардиология. Коронарная ангиография и стентирование: руководство. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2010).
3. Karmazanovskiy G.G. Modern X-ray contrast media and nephropathy: how to reduce the risk of developing kidney failure? *Meditinskaya vizualizatsiya* 2007; 1: 135-144. Russian (Кармазановский Г.Г. Современные рентген-контрастные вещества и нефропатия: как снизить риск развития почечной недостаточности? *Медицинская визуализация* 2007; 1: 135-144).
4. Gaddi A.V., Cicero A.F., Gambaro G. Nephroprotective action of glycosaminoglycans: why the pharmacological properties of sulodexide might be reconsidered. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 99-105.
5. Goh S.Y, Jasik M, Cooper M.E. Agents in development for the treatment of diabetic nephropathy. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008; 13(3): 447-63.
6. Goldenberg I., Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172(11):1461-1471.
7. Lameire N.H. Contrast-induced nephropathy—prevention and risk reduction. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:111-123.
8. Martínez Castela A. Advances in diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome and cardio-vascular-renal risk. *Nefrologia* 2008; 28 Suppl 5: 79-84.
9. Mehran R. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology and patients risk. *Kidney Int* 2006; Suppl: 11-15.
10. Nikolsky E. Understanding the consequences of contrast – induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 5: 10-18.
11. Ofosu F.A. Pharmacological actions of sulodexide. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 127-138.
12. Parfrey P.S. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143-149.
13. Ravera M., Re M., Weiss U., Deferrari L. et al. Emerging therapeutic strategies in diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2007; 20 Suppl 12: S23-32.
14. Rihal C.S. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-2264.
15. Solomon R. Consensus panel for CIN. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney Int* 2006; 100 Suppl: 51-53.
16. Valociková I. Sulodexide and nephrotic syndrome in patients with diabetic nephropathy. *Vnitr Lek* 2011; 57(5):507-10.
17. Weiss R, Niecestro R, Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Drugs* 2007; 67(18): 2681-96.
18. Weisboard S.D. Radiocontrast-induced acute renal failure. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 63-75.
19. Weiss R., Niecestro R., Raz I. The role of sulodexide in the treatment of diabetic nephropathy. *Drugs* 2007; 67(18): 2681-96.
20. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) prilozhenie 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Комитет экспертов РМО-АГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 2:1-32).
21. National guidelines for diagnosis and treatment of hypertension. The Experts Committee of RMSAH and RSSC. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(6) prilozhenie 2:1-32. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Комитет экспертов ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6) приложение 4:1-35).

Поступила 12.07.2011

Принята в печать 11.08.2011