

УДК 615.01-616.61-616.4



МАРТЫНЮК Л.П., МАРТЫНЮК Лар.П., РУЖИЦКАЯ О.А., МАРТЫНЮК Е.С.
Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского,
кафедра внутренних болезней № 3, г. Тернополь

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА КАНЕФРОН® Н НА ТЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА: РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ*

Резюме. Цель исследования. Диабетическая нефропатия (ДН) является серьезным и частым осложнением сахарного диабета, ведущим к терминальной стадии почечной недостаточности у 30 % больных сахарным диабетом. Первым проявлением ДН является микроальбуминурия, которая возникает в результате снижения барьерной функции клубочковой фильтрации для альбумина. В нарушении этой функции ключевые роли принадлежат активным формам кислорода, воспалительным цитокинам и факторам роста.

Экспериментальные процедуры. В ходе этого исследования пациенты с ДН получали комплексный растительный препарат Канефрон® Н для изучения его влияния на динамику микроальбуминурии и общий статус системы антиоксидантной защиты. Проведено открытое исследование с участием 59 пациентов для сравнения эффективности препарата Канефрон® Н в комплексе со стандартной антидиабетической терапией и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) со стандартной терапией и лечением только ингибитором АПФ.

Результаты. После 6-месячной терапии в основной группе уровень микроальбуминурии значительно снизился по сравнению с контрольной группой. Канефрон® Н позитивно влияет на статус антиоксидантной защиты и уровни перекисного окисления липидов. Кроме того, содержание аминотрансфераз печени не изменилось.

Выводы. Учитывая отличную переносимость препарата Канефрон® Н, результаты исследования позволяют однозначно рекомендовать этот растительный лекарственный препарат пациентам с ДН в качестве дополнительной терапии.

Введение

Существует высокий риск хронических осложнений из-за микрососудистых и макрососудистых изменений у больных сахарным диабетом (СД) [1]. Число новых случаев этих осложнений возрастает параллельно с длительностью заболевания. Долгосрочные сосудистые осложнения, связанные с микро- и макроангиопатиями, — это диабетическая нефропатия (ДН) и сердечно-сосудистые заболевания соответственно, причем последние являются одними из основных осложнений и причиной смерти у пациентов с СД 2-го типа [2].

Диабетическая нефропатия, серьезное распространенное осложнение сахарного диабета, приводит к терминальной стадии почечной недостаточности практически у 30 % больных диабетом [3]. Первое проявление ДН у человека — микроальбуминурия, которая возникает при увеличении прохождения альбумина, важного белка плазмы, через барьер клубочковой фильтрации. Даже на ранних стадиях повреждений структуры почек в моче мож-

* Статья впервые опубликована в The Journal of Alternative and Complementary Medicine. — 2014 Jun. — 20(6). — 472-8.

© Мартынюк Л.П., Мартынюк Лар.П., Ружицкая О.А.,
Мартынюк Е.С., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

Таблиця 1. Класифікація кліренса альбуміна

Тип	Кліренс альбуміна (мг/сут)
Альбумінурія, норма	0 ≤ 20–30
Мікроальбумінурія	20–30 до ≤ 300
Макроальбумінурія	≥ 300

Примечание: данные получены из 10 источников.

но найти альбумин, его концентрация прямо пропорциональна степени дисфункции почечного фильтра [4–6]. Важность микроальбуминурии как независимого предиктора прогрессирующей болезни почек и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний была продемонстрирована в ряде проспективных и эпидемиологических исследований, в частности у пациентов с сахарным диабетом [7–9]. Исследование [10] показало, что риск прогрессирования от нормы к микроальбуминурии, от микро- до макроальбуминурии (табл. 1 с деталями классификации) и от макроальбуминурии до хронической почечной недостаточности составляет 2–3 % в год. Чтобы предотвратить ДН или обратить вспять ее течение, нужно определить факторы риска, участвующие в этиологии заболевания.

Понимание патофизиологических механизмов развития микроальбуминурии — ключ к разработке терапевтических методов лечения с целью затормозить ее развитие и предотвратить более поздние проявления. Активные формы кислорода, воспалительные цитокины и факторы роста играют ключевую роль в повреждении барьерной функции клубочковой фильтрации [11].

Внутриклеточные механизмы защиты от активных форм кислорода включают антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза (SOD), каталаза и глутатионпероксидаза) и низкомолекулярные антиоксиданты, включая тиолы (SH-группы).

Хорошо известно, что SH-группы защищают компоненты мембранных липидов от перекисного окисления [12, 13]. Авторы показали (неопубликованные данные), что у пациентов с СД 2-го типа уровни SH-групп значительно снижены на различных стадиях хронической почечной недостаточности по сравнению со здоровыми людьми ($68,50 \pm 1,25$ мкмоль/л по сравнению со $120–155$ мкмоль/л). Кроме того, содержание малонового диальдегида, конечного продукта перекисного окисления липидов, у больных СД 2-го типа превышает таковое у здоровых людей ($5,47 \pm 0,20$ мкмоль/л по сравнению с $2,52 \pm 0,09$ мкмоль/л). Это подтверждается данными недавнего исследования, в котором отмечалось повышение количества маркеров окислительного и гликоокислительного повреждения белков у пожилых людей с преддиабетическим статусом и у пациентов с диабетом [14].

Стратегия лечения больных сахарным диабетом с микроальбуминурией должна иметь комплексный характер: кроме стандартной антидиабетической

терапии, необходимы лекарства, снижающие кровяное давление, и препараты, которые защищают почки. Эти лекарства могут обратить вспять повреждение почек, их применение следует начинать, как только будет зафиксирована любая степень микроальбуминурии. Известно, что многие препараты растительного происхождения нормализуют гликемию у больных сахарным диабетом. Большинство данных получено на крысиной модели с химически индуцированным диабетом в ходе исследований, демонстрирующих гипогликемическую активность, а также улучшение липидного обмена, антиоксидантного статуса и капиллярной функции [15]. Кроме того, в некоторых исследованиях показаны преимущества использования препаратов растительного происхождения, в том числе расторопши, пажитника, корицы, китайской горькой тыквы, женьшеня и чеснока, у пациентов, страдающих СД [16]. Одним из аспектов растущего интереса к растительным препаратам является их общая безопасность, даже при длительном использовании [17–19]. Все чаще пациенты с сахарным диабетом обращаются за советом к специалистам альтернативной медицины и смежных областей в связи с недостаточной эффективностью стандартных схем лечения [20]. Однако до сих пор нет достаточных данных о клинической эффективности растительных препаратов [21, 22].

Растительный препарат Канефрон® Н («Бионорика», SE, Германия) является утвержденным лекарственным средством, которое содержит стандартизированные компоненты травы золототысячника (*Centaureum* sp.), корня любистка (*Levisticum officinale*) и листьев розмарина (*Rosmarinus officinalis* L.). Это средство доступно на европейском рынке уже более 40 лет. Препарат оказывает мочегонный [23, 24], спазмолитический [25, 26], противовоспалительный [27–29], антимикробный [30–33] и нефропротективный эффект [34]. В некоторых клинических исследованиях показан терапевтический эффект препарата Канефрон® Н у больных с инфекциями мочевыводящих путей и у пациентов с почечнокаменной или мочекаменной болезнью [35, 36]. В Украине продукт зарегистрирован для монотерапии или в качестве дополнительной терапии при острых и хронических инфекциях мочевого пузыря (цистит) и почек (пиелонефрит), хронических невоспалительных заболеваниях почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит) и для профилактики мочевых камней.

Имеются научные данные о противовоспалительных, сосудорасширяющих и спазмолитических свойствах препарата Канефрон® Н, а также его способности снижать проницаемость капилляров клубочковой сети при фильтрации. Препарат используют в отделении, в котором работают авторы, в качестве поддерживающей дополнительной терапии при сахарном диабете. Уже показаны некоторые положительные эффекты такой терапии, например нормализация нескольких клинико-химических

маркеров. Поэтому впервые цель дизайна открытого исследования состоит в систематическом изучении эффективности и безопасности лечения препаратом Канефрон® Н в сочетании со стандартной антидиабетической терапией (фармакотерапия и диета) и применением ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетом и микроальбуминурией, а для оценки лечения использованы различные лабораторные показатели. Полученные результаты сравнивали с таковыми в когорте пациентов, у которых использовали только стандартную антидиабетическую терапию и ингибитор АПФ.

Материалы и методы

Открытое проспективное рандомизированное в параллельных группах одноцентровое когортное исследование фазы IV проводили в отделении нефрологии Тернопольского государственного медицинского университета у пациентов с СД 2-го типа и микроальбуминурией.

Эффективность препарата Канефрон® Н в качестве дополнительной терапии, вместе со стандартной антидиабетической диетой и фармакотерапией в сочетании с ингибитором АПФ эналаприлом, сравнивали с эффектами стандартной антидиабетической терапии плюс только эналаприл. Одна покрытая оболочкой таблетка препарата Канефрон® Н содержит 18 мг измельченной в порошок травы золототысячника (*Herba centaurei*), 18 мг корня любистка (*Levisticum radix*) и 18 мг листьев розмарина (*Folia rosmarini*). Суточная доза — по две таблетки три раза в день и 20 мг эналаприла два раза в день. Стандартная антидиабетическая фармакотерапия включает метформин и в некоторых случаях также гликлазид, глимепирид или глибенкламид; эти препараты были назначены в дозе, необходимой для достижения гликемического контроля у каждого пациента, на основании характеристик препарата (табл. 2). Период исследования — 6 месяцев.

Критериями включения были:

1. Диагноз СД 2-го типа, по крайней мере за 6 месяцев до обследования.
2. Установленная микроальбуминурия (> 30 мг в сутки или > 3 мг/100 мл в произвольном образце мочи, или отношение альбумин/креатинин в моче $< 2,26$ мг/ммоль) в течение как минимум 3 месяцев до включения в исследование.
3. Уровень гликозилированного гемоглобина $< 9,5$ %.
4. Хорошо мотивированные пациенты, которые желают и могут принять и выполнять правила участия в исследовании. СД 2-го типа диагностирован в соответствии с критериями Международной федерации диабета [37].

Критериями исключения были:

1. Использование исследуемого препарата Канефрон® Н или любого другого лекарственного средства из растительного сырья в течение 3 месяцев до включения в исследование.

Таблица 2. Дозы стандартных антидиабетических препаратов у пациентов обеих групп

Препарат	Суточная доза (мг)
Гликлазид	160–240
Метформин	1500–2000
Глимепирид	2–4
Глибенкламид	5–10

Примечание: дозы определены индивидуально в зависимости от уровня гликемии пациента.

2. Декомпенсация СД 2-го типа, кетоацидоз или гиперосмолярная кома, требующая госпитализации, в течение 6 месяцев до включения в исследование.
3. Острый или хронический гепатит, симптомы болезни печени, уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), трехкратно превышающий верхнюю границу нормы.
4. Опухоли в анамнезе.
5. Тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин на $1,73$ м²).
6. Застойная сердечная недостаточность (класса III или IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)).
7. Беременность.
8. Злоупотребление алкоголем и наркотиками.

Комитет по этике исследований с участием людей местного университета одобрил данное исследование. Все пациенты подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. В ходе госпитализации пациенты были произвольно распределены на две группы исследования. Каждый пациент лично выбрал конверт с указанием группы.

Основными параметрами оценки эффективности сопутствующего лечения препаратом Канефрон® Н были динамика микроальбуминурии, статус системы оксидант/антиоксидант, а также уровни липидов. В качестве вторичного параметра проанализировали функции почек путем оценки скорости клубочковой фильтрации.

Альбумин измеряли по концентрации в утренней моче и экскреции за сутки; кроме того, рассчитывали соотношение альбумин/креатинин в моче. Уровень микроальбуминурии определяли методом иммуноферментного анализа с помощью прибора D10 (США). Функцию почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта — Голта. Белковый состав крови, концентрации креатинина и мочевины определяли с помощью кинетического турбидиметрического метода, уровень С-реактивного белка измеряли с помощью иммуноферментного анализа. Статус перекисного окисления липидов оценивали путем измерения концентрации малонового диальдегида в сыворотке крови с использованием описанного метода [38]. Все параметры оценки со-

стояния антиоксидантной защиты измеряли в плазме крови. Концентрацию восстановленного глутатиона определяли с помощью метода Элмана [39]. Уровень активности SOD измеряли как степень ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в течение 10 минут в присутствии NAD-H и феназинметасульфата [40]. Активность каталазы определяли с использованием метода [41]. Триглицериды и общий холестерин измеряли с помощью ферментативных методов, холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — селективного метода седиментации; рассчитывали также уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Для оценки безопасности контролировали уровни аминотрансфераз печени (АЛТ и аспартат-аминотрансферазы). Пациентов также попросили сообщить о любых нежелательных лекарственных реакциях в ходе лечения.

Данные исследования анализировали с помощью Excel (Microsoft, Редмонд, Вашингтон). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. Независимый t-тест для парных значений использовали для выявления достоверной разницы между обеими группами, а так-

же для обнаружения достоверных отклонений в одной и той же группе до и после лечения. Считалось, что величины p менее 0,05 отражают статистически значимые различия.

Результаты

Исследование проведено в период с марта 2010 года по март 2011 года, в нем участвовали 59 пациентов, разделенных на две группы. Основная группа состояла из 36 пациентов (25 женщин и 11 мужчин), получавших Канефрон® Н в суточной дозе по две таблетки три раза в день в дополнение к стандартной терапии (антидиабетическая диета и фармакотерапия плюс эналаприл). 23 пациента контрольной группы (13 женщин и 10 мужчин) получали только стандартную терапию. За обеими группами наблюдали в течение всех 6 месяцев лечения. Группы существенно не отличались по возрасту, полу, времени с момента диагностирования диабета, уровню микроальбуминурии, жизненно важным параметрам, уровням липидов, гликемии натощак и гликозилированного гемоглобина. Альбумин-креатининовый индекс в моче подтвердил установленную микроальбуминурию, анализ функции почек вы-

Таблица 3. Демографические и анамнестические данные в обеих группах при включении в исследование

Параметр	Основная группа (Канефрон® Н + эналаприл) (n = 36)	Контрольная группа (только эналаприл) (n = 23)	P-величина*
Демографические и анамнестические данные			
Женщины/мужчины (n/n)	25/11	13/10	> 0,05
Возраст (лет)	58,27 \pm 1,29	61,81 \pm 1,85	
Длительность заболевания (лет)	8,14 \pm 0,46	8,56 \pm 1,24	
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	138,60 \pm 1,93	143,48 \pm 3,52	
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	85,00 \pm 1,50	91,09 \pm 3,11	
Антидиабетический препарат (n)			
Гликлазид	4	3	–
Метформин	36	23	–
Глимепирид	8	5	–
Глибенкламид	2	1	–
Антидиабетическая диета	36	23	–
Сопутствующие болезни (n)			
Хронический гастродуоденит	2	1	–
Хронический бронхит	0	1	–
Стабильная стенокардия, функциональный класс 2/NYHA II	3	2	–
Хронический холецистит	3	1	–
Остеоартрит	4	2	–

Примечания: величины переменных приведены как среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение; * – рассчитана для разницы между обеими группами исследования.

Таблиця 4. Микроальбуминурия при включении в исследование и после 6-месячного лечения препаратом Канефрон® Н + стандартная терапия (основная группа) и только стандартной терапии (контрольная группа)

Параметр	Основная группа (n = 36)		Контрольная группа (n = 23)		Р-величина
	Этап включения	После лечения	Этап включения	После лечения	
Микроальбуминурия (мг/100 мл)	5,86 ± 0,78	1,80 ± 0,13 $p_1 < 0,01$	8,08 ± 1,22	4,94 ± 0,62 $p_2 < 0,05$	< 0,01
Микроальбуминурия (мг/24 часа)	138,17 ± 19,23	34,25 ± 3,45 $p_1 < 0,01$	180,71 ± 24,58	91,37 ± 11,69 $p_2 < 0,01$	
Альбумин/креатинин мочи (мг/ммоль)	7,39 ± 0,80	3,96 ± 0,36 $p_1 < 0,01$	10,54 ± 1,54	7,38 ± 0,79 $p_2 > 0,05$	

Примечания (здесь и в табл. 5): p — достоверность, рассчитанная для разницы послелечебных результатов между основной группой и контрольной группой; p_1 — достоверность, рассчитанная для разницы результатов после лечения по сравнению с результатами этапа включения в основную группу; p_2 — достоверность, рассчитанная для разницы результатов после лечения по сравнению с результатами этапа включения в контрольной группе.

явил стадию хронической почечной недостаточности (табл. 3, 4).

1. Микроальбуминурия

После 6-месячной терапии микроальбуминурия значительно уменьшилась (определено по экскреции альбумина с мочой в течение 24 часов) в группе, получавшей сопутствующее лечение препаратом Канефрон® Н, со снижением до уровня нормоальбуминурии у 18 пациентов (50 %). Уменьшение (сравнение предлечебных/послелечебных результатов) составило 75,2 % в основной группе и 49,4 % — в контрольной. Кроме того, отношение альбумин/креатинин существенно уменьшилось по сравнению с уровнем на этапе включения: на 46,4 % в основной группе и на 30 % — в контрольной. Наблюдаемое влияние на каждый параметр микроальбуминурии в основной группе существенно превышало ($p < 0,01$) таковое в контрольной группе (табл. 4).

2. Оксидантный/антиоксидантный статус

Комбинированная терапия привела к значительному (на 38,6 %) снижению концентрации малонового диальдегида. Параметры антиоксидантной защиты, активность каталазы, активность SOD и концентрация SH-групп в основной группе значительно увеличились — на 56,1; 26,7 и 33,3 % соответственно по сравнению с этапом включения (все $p < 0,01$); уровень перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус в контрольной группе существенно не отличались. Сравнение параметров между двумя группами выявило значительные изменения ($p < 0,01$) в пользу группы, получавшей комбинированное лечение (рис. 1).

3. Уровень липидов

Показатели липидов в основной группе значительно изменились ($p < 0,01$); уровень общего холестерина снизился на 11,4 %, холестерина липо-

протеидов низкой плотности (недостоверно) — на 10,5 % и триглицеридов — на 42,5 %, в то время как ЛПВП увеличился на 25,2 %. В контрольной группе наблюдалось менее значительное снижение уровня триглицеридов в течение периода исследования. При сравнении основной и контрольной групп наблюдаемые изменения были более значительными в основной группе (табл. 5).

4. Функция почек

Чтобы оценить функцию почек у пациентов обеих групп, анализировали скорость клубочковой фильтрации. Параметры клубочковой фильтрации до и после периода лечения существенно не отличаются. Достоверных различий между двумя группами не показано (рис. 2).

5. Безопасность

Ни один пациент не был потерян для последующего наблюдения; все пациенты завершили исследование. Соблюдение условий исследования было оценено как «отличное». В трех случаях в основной группе и двух случаях в контрольной зафиксированы нежелательные явления, а именно сухой кашель. Эти явления были оценены как не связанные с исследуемым препаратом. При клинико-химическом анализе ни в одной из групп не выявлено никаких существенных изменений в уровнях аминотрансфераз печени — аланинаминотрансферазы (основная группа от $21,38 \pm 1,30$ до $17,80 \pm 1,16$; контрольная — от $21,27 \pm 1,34$ до $18,03 \pm 1,38$) и аспаратаминотрансферазы (основная группа от $22,96 \pm 0,78$ до $20,64 \pm 0,75$; контрольная — от $23,98 \pm 0,83$ до $20,98 \pm 1,01$).

Обсуждение

Лечение ДН является комплексным, требующим применения препаратов, которые снижают кровяное давление и одновременно защищают почки. Эти препараты могут обратить вспять повреждение почек, их начинают применять, как только диагно-

Таблиця 5. Уровни липидов на этапе включения в исследование и после 6-месячного лечения препаратом Канефрон® Н + стандартная терапия (исследуемая группа) и стандартной терапии (контрольная группа)

Параметр, ммоль/л	Основная группа (n = 36)		Контрольная группа (n = 23)		Р-величина
	Этап включения	После лечения	Этап включения	После лечения	
Общий холестерин	6,67 ± 0,17	5,91 ± 0,17 $p_1 < 0,01$	6,24 ± 0,29	6,43 ± 0,24 $p_2 > 0,05$	> 0,05
Холестерин ЛПВП	1,23 ± 0,04	1,54 ± 0,06 $p_1 < 0,01$	1,24 ± 0,05	1,32 ± 0,07 $p_2 > 0,05$	< 0,05
Холестерин ЛПНП	4,38 ± 0,16	3,92 ± 0,18 $p_1 > 0,05$	3,99 ± 0,25	3,98 ± 0,21 $p_2 > 0,05$	< 0,05
Триглицериды	3,01 ± 0,15	1,73 ± 0,08 $p_1 < 0,01$	3,08 ± 0,25	2,44 ± 0,21 $p_2 > 0,05$	< 0,01

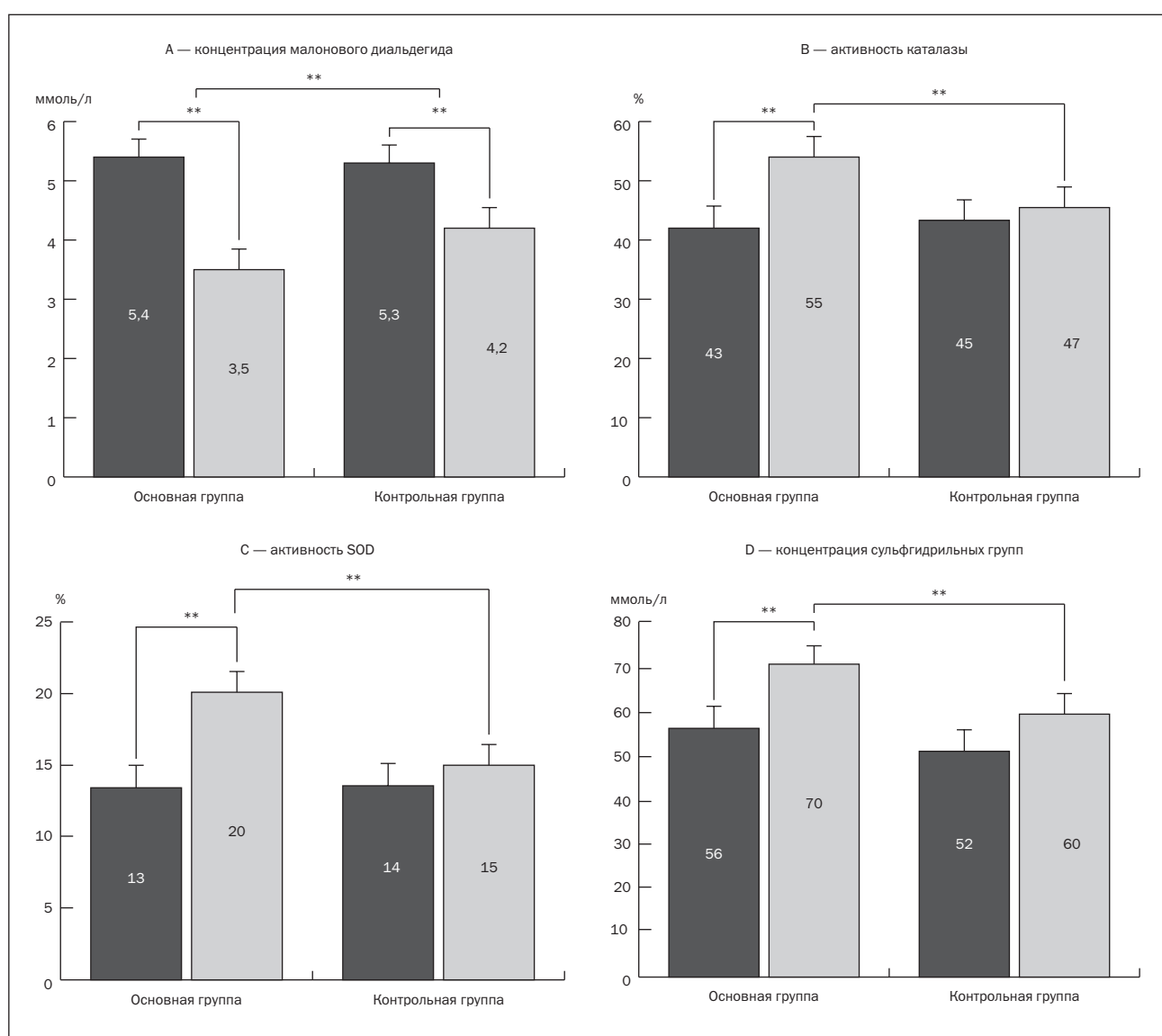


Рисунок 1. Уровень перекисного окисления липидов (А) и параметров антиоксидантной системы (В-Д) на этапе включения в исследование (темно-серый цвет) и после 6 месяцев терапии (светло-серый цвет). Пациенты основной группы (n = 36) получали Канефрон® Н в дополнение к стандартной антидиабетической терапии и эналаприл. Пациенты контрольной группы (n = 23) — стандартную антидиабетическую терапию и только эналаприл

Примечание: * — $p < 0,01$.

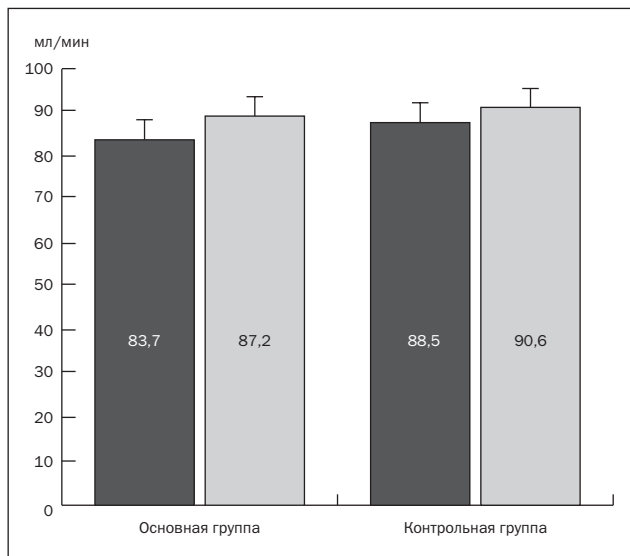


Рисунок 2. Скорість клубочкової фільтрації на етапі включення (темно-сірий колір) і після 6 місяців терапії (світло-сірий колір) препаратом Канефрон® Н + стандартна терапія (основна група) і тільки стандартної терапії (контрольна група)

стирують мікроальбумінурію. Повредження почек все ще оборотно на стадії мікроальбумінурії, тому рання діагностика і наступне лікування всіх супутніх захворювань мають вирішальне значення для довготривалого прогнозу і можуть уникнути тягот майбутнього діалізу [11].

Лікування препаратом Канефрон® Н в доповнення до стандартних антидіабетических і антигіпертензивних лікарських засобів значно знижує рівень мікроальбумінурії. У багатьох пацієнтів (50 %) основної групи вміст альбуміну навіть знизився до рівня нормоальбумінурії. Цього не фіксували у пацієнтів, отримували тільки стандартну терапію. Пацієнтів в обох групах лічили інгібіторами АПФ, тому спостережуване зниження концентрації альбуміну в сечі у пацієнтів, отримували Канефрон® Н, не можна пояснити зниженням артеріального тиску. Попередні дослідження вже показали, що лікування препаратом Канефрон® Н зменшує проникність ниркових капілярів в ході клубочкової фільтрації [34]. Є багато теорій стосовно факторів, ініціюючих патогенез клубочкової дисфункції. Більшість з них включають гіперглікемію, гіперліпемію і збільшення активних форм кисню [11]. Діабет часто є однією з причин гіперліпемії. Підвищений рівень тригліцеридів в плазмі і низький рівень ЛПВП пов'язують з розвитком ДН, а також з серцево-судинними ускладненнями діабета [42, 43]. Щоб краще зрозуміти механізм зниження концентрації альбуміну в сечі після лікування препаратом Канефрон® Н, ми досліджували рівні ліпідів і статус системи антиоксидант/оксидант у пацієнтів. Результати дослідження показали значно підвищені

рівні ЛПВП і суттєво знижені рівні тригліцеридів у пацієнтів основної групи. Тем не менш значиме покращення по рівню тригліцеридів спостережували тільки в основній групі. Ці результати показують, що Канефрон® Н позитивно впливає на рівень ліпідів.

Нескільки досліджень у пацієнтів з СД 2-го типу показали зниження рівня системи антиоксидантної захисти і підвищення кількості маркерів окислювального пошкодження [43]. Свободні радикали мають надзвичайно короткий період напіврозпаду, тому в більшості випадків окислювальний стрес вимірюють за специфічними кінцевими продуктами процесу. В цьому дослідженні визначили вміст малонового діальдегіду, кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів. В основній групі рівні малонового діальдегіду були значно знижені. Разом з тим в тій же групі рівень антиоксидантних захисних механізмів, визначений як активність SOD і каталази, був значно підвищений. Це має особливе значення, оскільки відомо, що гіперглікемія посилює окислювальний стрес шляхом посиленої продукції супероксиду і інших активних форм кисню [11]. Цей позитивний ефект препарату Канефрон® Н в стосовно антиоксидантного статусу був внаслідок підтвердженого значимого збільшення кількості тиолових груп у пацієнтів основної групи. Тиолі вважаються основними антиоксидантами в плазмі [45]. З-за ключової ролі окислювального стресу в прогресуванні хронічної ниркової недостатності увага до антиоксидантної терапії зростає [46].

В опублікованих дослідженнях, присвячених вивченню рослинних або натуральних продуктів, також показані позитивні ефекти у пацієнтів з діабетом, в частині покращення обміну глюкози і ліпідів, а також їх антиоксидантного статусу і функції капілярів [47]. Незвідомо, діє чи Канефрон® Н безпосередньо на бар'єр клубочкової фільтрації, або спостережуване покращення параметрів мікроальбумінурії обумовлено зменшенням ендогенних активних форм кисню, що беруть участь в пошкодженні епітелію клубочка. Більш детальне дослідження механізму такого впливу виходить за межі цього дослідження, але представляє великий інтерес для майбутніх досліджень.

Раніше повідомлялося тільки про один випадок гепатотоксичності, ймовірно, пов'язаної з терапевтичним застосуванням препарату Канефрон® Н [48]. В поточному дослідженні після 6-місячної терапії не відзначено змін активності амінотрансфераз печінки або будь-яких інших небажаних реакцій, пов'язаних з прийомом препарату Канефрон® Н. Ці дані підтвержені в недавньому огляді [36], в якому описані результати 17 клінічних досліджень з участю більш ніж 3000 дорослих і дітей, які отримували Канефрон® Н

в течение 6 месяцев. Единственным зафиксированным неблагоприятным эффектом был один эпизод кожной сыпи у ребенка с тяжелыми аллергическими реакциями в анамнезе. Таким образом, случай гепатотоксичности остается единственным, без какого-либо подтверждения другими исследованиями или данными.

Заклучение

Данные этого исследования подтверждают необходимость включения препарата Канефрон® Н в схемы лечения пациентов с диабетом и поражениями почек на стадии микроальбуминурии. На основе многообещающих результатов этого исследования можно рекомендовать длительный курс поддерживающего лечения препаратом Канефрон® Н у пациентов с СД 2-го типа. Использование препарата Канефрон® Н в течение 6 месяцев было безопасным; не сообщалось о неблагоприятных реакциях, связанных с приемом этого препарата, и он не влиял на уровень аминотрансфераз печени. Это соответствует уже известному профилю безопасности препарата Канефрон® Н, как показано в других клинических исследованиях. Чтобы более детально изучить результаты этого исследования, следует провести дальнейшие исследования с большим количеством пациентов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Рецензирование работы не проводилось.

Список литературы

- Fowler M.J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes // *Clin. Diabetes*. 2011, 29: 116-122.
- Turner R.C., Millns H., Neil H.A. et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS:23) // *Br. Med. J.* 1998; 316: 823-828.
- United States Renal Data System // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1-230.
- Birn H., Christensen E.I. Renal albumin absorption in physiology and pathology // *Kidney Int.* 2006; 69: 440-449.
- Mogensen C.E., Chachati A., Christensen C.K. et al. Microalbuminuria: an early marker of renal involvement in diabetes // *Renal Fail.* 1985; 9: 85-95.
- Glasscock R.J. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? // *Curr. Hypertens. Rep.* 2010, 12: 364-368.
- Dinneen S.F., Gerstein H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature // *Arch. Intern. Med.* 1997; 157: 1413-1418.
- Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q. et al., HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals // *JAMA* 2001; 286: 421-426.
- Allen K.V., Walker J.D. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes // *Diab. Care* 2003; 26: 2389-2391.
- Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E. et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) // *Kidney Int.* 2003; 63: 225-232.
- Satchell S.C., Tooke J.E. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? // *Dia-betologia* 2008; 51: 714-725.
- Pandey K.B., Rizvi S.I. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2010; 3: 2-12.
- Cvetkovic T., Mitic B., Jevtic S. et al. Lipid peroxidation and total SH group in patients with different forms of glomerulonephritis // *Acta Fac. Med. Naiss.* 2007; 24: 165-169.
- Gradinaru D., Borsa C., Ionescu C., Margina D. Advanced oxidative and glycoxidative protein damage markers in the elderly with type 2 diabetes // *J. Proteomics* 2013; 92: 313-322.
- Bailey C.J., Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes // *Diabetes Care* 1989; 12: 553-564.
- Khan A., Safdar M., Ali Khan M.M. et al. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes // *Diabetes Care* 2003; 26: 3215-3218.
- Ivanov D., Nazarenko V., Kushnirenko S. et al. Phytotherapy of metanolic syndrome with diabetes mellitus type 2. Therapeutic possibilities of phytotherapy // *Medichna gazeta Zdro'v'e Ukraini 21 storichcha [Health of the Ukraine]* 2005; 17: 46-47.
- Ivanov D., Nazarenko V., Kushnirenko S. et al. Therapeutic opportunities of preparation Canephron N in treatment of urinary tract infections at patients with diabetes 2 types and a metabolic syndrome // *Medichna gazeta Zdro'v'e Ukraini 21 storichcha [Health of the Ukraine 21st Century]*: 2004: 28.
- Ivanov D., Nazarenko V., Kushnirenko S. et al. Therapeutic opportunities of preparation Canephron N in treatment of urinary tract infections at patients with diabetes 2 types and a metabolic syndrome // *Kachestvo jizni. Medicina [Quality of Life. Medicine.]* 2006; 3: 99-102.
- Dham S., Shah V., Hirsch S., Banerji M.A. The role of complementary and alternative medicine in diabetes // *Curr. Diab. Rep.* 2006; 6: 251-258.
- Samad A., Shams M.S., Ullah Z. et al. Status of herbal medicines in the treatment of diabetes: a review // *Curr. Diabetes Rev.* 2009; 5: 102-111.
- Suksomboon N., Poolsup N., Boonkaew S., Suthisisang C. Meta-analysis of the effect of herbal supplement on glycemic control in type 2 diabetes // *J. Ethnopharmacol.* 2011; 137: 1328-1333.
- Haloui M., Louedec L., Michel B., Lyoussi B. Experimental diuretic effects of *Rosmarinus officinalis* and *Centaurium erythraea* // *J. Ethnopharmacol.* 2000; 71: 465-472.
- Yarnell E. Botanical medicines for the urinary tract // *World J. Urol.* 2002; 20: 285-293.
- Abdul-Ghani A.S., El-Lati S.G., Sacaan A. et al. Anticonvulsant effects of some Arab medicinal plants // *Int. J. Crude Drug Res.* 1987; 25: 39-43.
- Yamahara J., Konoshima I., Sawada I., Fujimura H. Biologically active principles of crude drugs: pharmacological actions of *Swertia japonica* extracts, swertiamarine and gentianine // *Yakugaku Zasshi* 1978; 98: 1446-1451.
- Gracza L., Koch H., Löffler E. Isolierung von Rosmarinsäure aus *Symphitum officinale* und ihre antiinflammatorische Wirksamkeit in einem in vitro-Modell // *Arch. Pharm.* 1985; 318: 1090-1095.
- Rampart M., Beetjens J.R., Bult H. et al. Complement-dependent stimulation of prostacyclin biosynthesis; inhibition by rosmarinic acid // *Biochem. Pharmacol.* 1986; 35: 1397-1400.
- Valentao P., Fernandes E., Carvalho F. et al. Hydroxyl radical and hypochlorous acid scavenging activity of small centaury (*Centaurium erythraea*) infusion. A comparative study with green tea (*Camellia sinensis*) // *Phytomedicine* 2003; 10: 517-522.
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Centaurii herba (Centaurium herb)* // ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart, Germany, New York: Thieme-Verlag, 2003: 70-73.
- European Scientific Cooperative on Phytotherapy. *Rosmarini folium (Rosemary leaves)* // ESCOP Monographs. 2nd ed. Stuttgart, Germany, New York: Thieme-Verlag, 2003: 429-436.
- Kumarasamy Y., Nahar L., Cox P.J. et al. Bioactivity of seco-iridoid glycosides from *Centaurium erythraea* // *Phytomedicine* 2003; 10: 344-347.
- Kumarasamy Y., Nahar L., Sarker S.D. Bioactivity of gentiopicoside from the aerial parts of *Centaurium erythraea* // *Fitoterapia* 2003; 74: 151-154.
- Stern W., Heisler E., Popp H.O., Fischer H. Studien über die Canephron-Wirkung bei chronischen Nierenkrankungen // *Physikalische Medizin Rehabilitation* 1973; 14: 239-258.

35. Gaybullaev A.A., Kariev S.S. Effects of the herbal combination Canephron N on urinary risk factors of idiopathic calcium urolithiasis in an open study // *Z. Phytother.* 2013; 34: 16-20.

36. Naber K.G. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia // *Res. Rep. Urol.* 2013; 5: 39-46.

37. Alberti K.G., Zimmert P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation // *Diab. Med.* 1998; 15: 539-553.

38. Gavrilo V., Mishkorudnaya M. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxides in blood plasma // *Laboratornoe delo [Laboratory work]* 1983; 29: 33-35.

39. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups // *Arch. Biochem.* 1959; 82: 70-72.

40. Chevari S., Andyal T., Shtrenger Y.A. Determination of antioxidant parameters of blood and their significance in old age // *Laboratornoe delo [Laboratory work]* 1991; 37: 9-13.

41. Koroluy M., Ivanova L., Majorova I. Metod opredeleniya aktivnosti katalaz // *Laboratornoe delo [Laboratory work]* 1988; 34: 16-19.

42. Krolewski A.S., Warram J.H., Christlieb A.R. Hypercholesterolemia — a determinant of renal function loss and deaths in IDDM patients with nephropathy // *Kidney Int.* 1994; 45: S125-S131.

43. Yokoyama H., Tomonaga O., Hirayama M. et al. Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients // *Diabetologia* 1997; 40: 405-411.

44. Piwowar A., Knapik-Kordecka M., Warwas M. AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 77: 188-192.

45. Himmelfarb J., McMongale E., McManamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure // *Kidney Int.* 2000, 58: 2571-8.

46. Small D.M., Coombes J.S., Bennett N. et al. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease // *Nephrology* 2012; 17: 311-321.

47. Ranasinghe P., Jayawardana R., Galappaththy P. et al. Efficacy and safety of «true» cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) as a pharmaceutical agent in diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Diabet. Med.* 2012; 29: 1480-1492.

48. Sychev D.A., Semenov A.V., Polyakova I.P. A case of hepatic injury suspected to be caused by Canephron N, a Centaurium Hill containing phytotherapeutics // *Int. J. Risk Saf. Med.* 2011; 23: 5-6.

Получено 04.02.15 ■

Мартинюк Л.П., Мартинюк Лар.П., Ружицька О.О.,
Мартинюк О.С.
Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського, кафедра внутрішніх хвороб № 3,
м. Тернопіль

Martyniuk L.P., Martyniuk Lar.P., Ruzhitskaia O.A.,
Martyniuk Ye.S.
Ternopil State Medical University named
after I.Ya. Horbachevskyi, Department of Internal Diseases
№ 3, Ternopil, Ukraine

ВПЛИВ РОСЛИННОГО ПРЕПАРАТУ КАНЕФРОН® Н НА ПЕРЕБІГ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ: РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯЛЬНОГО КОГОРТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

EFFECT OF HERBAL PREPARATION CANEPHRON® N ON THE COURSE OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2: RESULTS OF A COMPARATIVE COHORT STUDY

Резюме. Мета дослідження. Діабетична нефропатія (ДН) є серйозним і частим ускладненням цукрового діабету, що призводить до термінальної стадії ниркової недостатності у 30 % хворих на цукровий діабет. Першим проявом ДН є мікроальбумінурія, яка виникає в результаті зниження бар'єрної функції клубочкової фільтрації для альбуміну. У порушенні цієї функції ключові ролі належать активним формам кисню, запальним цитокінам і факторам росту.

Експериментальні процедури. У ході цього дослідження пацієнти з ДН отримували комплексний рослинний препарат Канефрон® Н для вивчення його впливу на динаміку мікроальбумінурії і загальний статус системи антиоксидантного захисту. Проведено відкрите дослідження за участю 59 пацієнтів для порівняння ефективності препарату Канефрон® Н у комплексі зі стандартною антидіабетичною терапією та інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) зі стандартною терапією та лікуванням тільки інгібітором АПФ.

Результати. Після 6-місячної терапії в основній групі рівень мікроальбумінурії значно знизився порівняно з контрольною групою. Канефрон® Н позитивно впливає на статус антиоксидантного захисту та рівні перекисного окислення ліпідів. Крім того, зміст амінотрансфераз печінки не змінився.

Висновки. Ураховуючи відмінну переносимість препарату Канефрон® Н, результати дослідження дозволяють однозначно рекомендувати цей рослинний лікарський препарат пацієнтам із ДН як додаткову терапію.

Summary. The Objective of the Study. Diabetic nephropathy (DN) is a severe and common complication of diabetes mellitus, leading to end-stage renal failure in 30 % of patients with diabetes mellitus. The first manifestation of DN is microalbuminuria, which arises due to a decrease in glomerular filtration barrier function for albumin. In violation of this function, key roles belong to reactive oxygen species, inflammatory cytokines and growth factors.

Experimental Procedures. In this study, patients with DN received complex herbal preparation Canephron® N to study its effect on the dynamics of microalbuminuria and the overall status of the antioxidant defense system. An open study involving 59 patients has been carried out to compare the efficacy of Canephron® N in conjunction with standard antidiabetic therapy and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor, with standard therapy and treatment with ACE inhibitor alone.

Results. After 6-month therapy, in the study group microalbuminuria level significantly decreased compared with the control group. Canephron® N has a positive impact on the status of antioxidant defense and levels of lipid peroxidation. Furthermore, the content of the liver transaminases has not changed.

Conclusions. Given the excellent tolerability of Canephron® N, the findings allow us to recommend conclusively this herbal medicine to the patients with DN as additional therapy.