

© Лобода О.М., Дудар І.О., Мюнталь О.М., Алексеева В.В., Крот В.Ф., 2012

УДК: 616.61-036.12-08

О.М. ЛОБОДА¹, І.О. ДУДАР¹, О.М. МЮНТАЛЬ², В.В. АЛЕКСЕЄВА³, В.Ф. КРОТ¹**АНТИОКСИДАНТИ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ
НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК II-III СТАДІЇ**O.M. LOBODA¹, I.O. DUDAR¹, O.M. MIUNTAL², V.V. ALEKSEEVA^{1,3}, V.F. KROT¹**ANTIOXIDANTS IN TREATMENT OF PATIENTS
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGES II-III.**¹ДУ “Інститут нефрології АМН України”,²Центральна районна поліклініка Солом’янського району м. Києва,³Київська міська клінічна лікарня № 3**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, лікування, прогресування, антиоксиданти, кверцетин, L-аргінін**Резюме.** В статті наведені результати стандартної нефропротекторної терапії у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) II-III ст. окремо та при додаванні препаратів антиоксидантів (кверцетину та L-аргініну). Наведені зміни показників добової протеїнурії та швидкості клубочкової фільтрації до, та через 1, 3, 6 та 12 міс. після початку лікування. Показана перевага застосування препаратів антиоксидантів в комбінованій терапії над застосуванням тільки стандартного лікування.**Резюме.** В статье представлены результаты стандартной нефропротекторной терапии у больных с хронической болезнью почек II-III ст. отдельно и при добавлении препаратов антиоксидантов (кверцетина и L-аргинина). Представлены изменения показателей суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации до, через 1, 3, 6 и 12 мес. после начала лечения. Показано преимущество применения препаратов антиоксидантов в комбинированной терапии над применением только стандартного лечения.**Summary.** In the article results of standard therapy in patients with chronic kidney disease by separately and combination standard therapy with antioxidants (quercetin and L-arginine) are presented. Changes of levels 24 hours' proteinuria and glomerular filtration rate before treatment, in 1, 3, 6 and 12 months after an initiation of treatment are presented. Effectiveness of combined therapy with antioxidants is registered.**ВСТУП.** Проблема лікування хронічної хвороби нирок (ХХН) залишається однією з найактуальніших у сучасній медицині взагалі та нефрології зокрема: не дивлячись на розвиток і впровадження в практику нових медичних технологій, досягнень фармації, біотехнології, запобігти прогресуванню ХХН, розвитку термінальної хронічної ниркової недостатності, передчасної інвалідації й загибелі хворих можливо далеко не завжди. Тому пошук нових підходів, нових рішень цієї проблеми є перспективним, нагальним і важливим як для теоретичної, так і для практичної медицини.

Хоча у клінічній практиці для лікування ХХН широко застосовують різноманітні методи та лікарські препарати, проблема розробки та використання нових лікарських засобів та методів лікування займає значне місце в експериментальній і клінічній нефрології [1, 2].

Велику роль в прогресуванні ХХН та виникненні кардіоваскулярних ускладнень при ХХН грає активізація процесів хронічного запалення

та оксидативного стресу [3], тому застосування препаратів, що мають антиоксидантні властивості є доречним.

Біофлавоноїди, представником яких є кверцетин, широко використовують у медичній практиці, зокрема в нефрології [4]. Кверцетин впливає на ферментативні системи [5, 6], імунні та обмінні процеси в організмі [7, 8], викликає гіполіпідемічний, гіпоазотемічний та гіпоглікемічний ефекти. У літературі наведено дані про інгібуючу дію біофлавоноїдів, у тому числі, і кверцетину, на активність багатьох ферментів: кіназ, фосфоліпаз А2 та С типів, Na-K-АТФаз, Ca²⁺-АТФаз, ліпооксигеназ, циклооксигеназ, фосфодієстераз та ін. Представляють інтерес також антигістамінні та антиоксидантні властивості кверцетину. Було показано, що кверцетин знижує активність АТФаз (Na⁺/K⁺ і Ca²⁺). Інгібіція Ca²⁺-АТФази призводить до припинення переходу іонів кальцію в середину клітини, що заважає вивільненню гістаміну. При цьому в невеликих концентраціях кверцетин призупиняє виділення гістаміну, індуковане антигеном, перешкоджає активації IgE рецепторів іонами кальцію. У великій концентрації кверцетин зупиняє окисне фосфорилування, і призупиняє виділення гістаміну, індуковане іонофором Ca²⁺A23187 [9].**Лобода Олена Миколаївна****тел.: (0 44) 512 64 74**

Препарати кверцетину використовують для лікування ураження нирок [4, 10]. Існує низка експериментальних робіт, що говорять про ефективність застосування кверцетину, а саме його водорозчинної форми «Корвітин» при ураженнях нирок [11, 12]. Тому цікавим є визначення впливу препаратів кверцетину на перебіг ХХН.

L-аргінін є субстратом для продукції NO [13]. Перетворення L- аргініну в NO грає важливу роль в підтриманні нормального функціонування ендотелію за рахунок вазодилатації [14]. При ХХН в крові хворих збільшується концентрація асиметричного диметиларгініну (АДМА). АДМА є природною амінокислотою та ендогенним інгібітором синтази окису азоту (NO). АДМА конкурує з L-аргініном за місця зв'язку на NO синтазі та призводить до зменшення продукції NO [15]. Таким чином, застосування препаратів, що містять L-аргінін може бути ефективним у хворих на ХХН.

МЕТА: встановлення ефективності комбінованого застосування антиоксидантів (різних форм кверцетину (водорозчинної форми – препарат «Корвітин» та кверцетин у гранулах) та L-аргініну («Тівортин»)) на клініко-лабораторні прояви та темпи прогресування ХХН II-III ст.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Аналізувалися результати лікування 171 хворого на ХХН II-III стадій, що лікувались протягом 2007-2010 рр. в ДУ «Інститут нефрології НАМН України» та у Київському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, який є клінічною базою ДУ «Інститут нефрології НАМН України». За нозологічними формами хворі розподілились наступним чином: хворі на гломерулонефрит – 50, полікістоз – 28, піелонефрит – 27, діабетичну нефропатію – 38, гіпертензивну нефропатію – 21, інші захворювання нирок – 3.

Всі хворі шляхом рандомізації були розподілені на 2 групи. Критерієм, за яким відбувся розподіл, було включення препаратів антиоксидантів до комплексного лікування.

До першої групи (основна) увійшло 89 хворих (чоловіків – 44, жінок – 45, середній вік $58,6 \pm 6,9$ років, осіб з ХХН II ст. – 45, осіб з ХХН III ст. – 44), які отримували додатково до стандартної терапії (дієта, ІАПФ/БРА в цільовій або при неможливості досягнути цільову – в максимально переносимій дозі не менше 6 міс., при необхідності корекції АТ додатково – блокатори кальцієвих каналів, селективні β -блокатори (перевага при можливості віддавалася небіволулу чи карведілолу), моксонідин, індапамід, статини) терапію препаратами антиоксидантів: кверцетину («Корвітин» та кверцетин у гранулах) та L-аргініну («Тівортин») Препарати призначали наступним чином:

- «Корвітин» 500 мг в/в крапельно 10 днів, кверцетин у гранулах в дозі 3 г на добу, розділених на три прийоми, 3 міс.

- «Тівортин» по 100 мл в/в крапельно 10 днів, потім по 25мл x 4 per os 3 міс.

До другої групи (порівняння) було включено 82 хворих (чоловіків – 43, жінок – 39, середній вік $57,1 \pm 6,2$ років, осіб з ХХН II ст. – 42, осіб з ХХН III ст. – 40), які отримували тільки стандартну терапію.

Не виявлено достовірних відмінностей у розподілі хворих за статтю та віком, тривалістю ЦД, АГ та ДН, рівнями протеїнурії, гемоглобіну, холестерину, САТ та ДАТ, компенсацією ЦД та ШКФ у хворих основної та контрольної груп.

У хворих досліджуваних груп визначалися показники добової протеїнурії, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до початку лікування, через 1, 3, 6 та 12 міс. після початку лікування.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) оцінювалася за допомогою формули, отриманої в дослідженні Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) [16].

Крім того, в основній та групі порівняння після закінчення курсу лікування препаратами антиоксидантів, тобто через 3 міс. проводився аналіз динаміки частоти та ступеню прояву клінічних ознак. Оцінювалися наступні клінічні ознаки: астеничний синдром, головний біль, запаморочення голови, перебої, біль, в ділянці серця, набряки, задишка, порушення сну, порушення зору, шум у вухах, порушення внутрішньощуночкової провідності або екстрасистоля (за даними ЕКГ). Ступень прояву оцінювався у балах за допомогою вербальної шкали: 0 - ознака не спостерігається, 1 - легкий ступінь, 2 - середній ступінь, 3 – високий ступінь прояву симптому, або за наявністю чи відсутністю даної ознаки (так чи ні).

Отримані дані досліджень були піддані статистичній обробці, що включала ряд параметричних і непараметричних статистичних методів. Дані представлені як середня (M) \pm стандартне відхилення (SD) при нормальному розподіленні показників, або як медіана (25 : 75 перцентилі) при іншому. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $P < 0,05$. При аналізі різниці значень, що відносяться до номінальної або порядкової шкали, створювалися таблиці сумісного розподілу ознак та використовувався тест хи-квадрат (χ^2) Пірсона, з виправленням Йетса на безперервність при числі ступенів свободи, що дорівнює 1. Різниця вважалася достовірною при досягнутому рівні значимості $P < 0,05$. Отримані в результаті досліджень цифрові дані оброблялися на персональному комп'ютері за допомогою прикладних комп'ютерних програм: Microsoft Excel 2007, Statistica 7.0 та стандартної версії SPSS 16.0 (США).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Динаміка показників добової протеїнурії та ШКФ представлені на рис. 1. та 2.

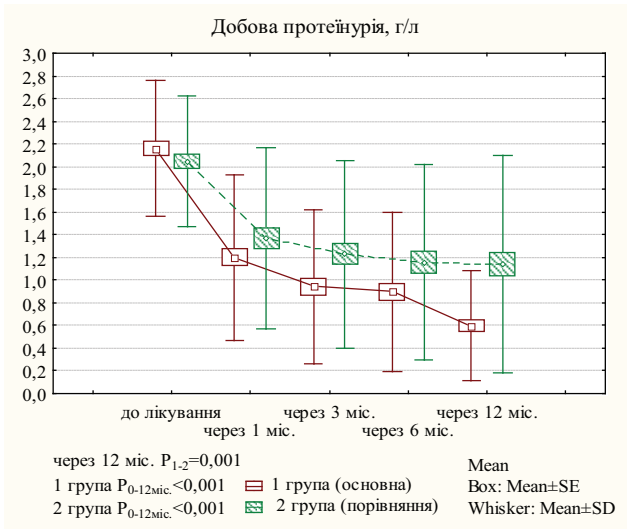


Рис. 1. Динаміка добової протеїнурії в досліджуваних групах.

Таким чином бачимо, що протягом року зниження протеїнурії відбулося в обох групах: в основній – з $2,2 \pm 0,6$ г/добу до $0,6 \pm 0,5$ г/добу ($P < 0,001$); в групі порівняння – з $2,0 \pm 0,8$ г/добу до $1,1 \pm 0,9$ г/добу ($P < 0,001$). Різниця в значеннях протеїнурії в досліджуваних групах через рік була достовірною ($P = 0,001$). При аналізі показника зниження протеїнурії за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $1,7$ ($1,2; 2,1$) г/добу за рік, а в групі порівняння $0,9$ ($0,5; 1,7$) г/добу за рік ($P < 0,001$). Тобто застосування препаратів антиоксидантів додатково до стандартної терапії сприяло більш вираженому зниженню протеїнурії.

Зниження ШКФ протягом року становило в основній групі з $57,4 \pm 18,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $56,7 \pm 19,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P = 0,06$); в групі порівняння – з $57,7 \pm 16,1$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $53,1 \pm 16,6$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P < 0,001$). Різниця в значеннях показників ШКФ в досліджуваних групах через один рік була недостовірною ($P = 0,2$).

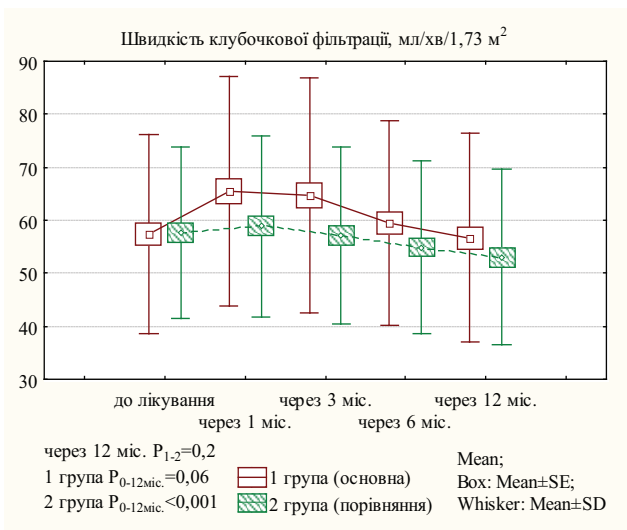


Рис. 2. Динаміка показників ШКФ в досліджуваних групах.

При аналізі показника зниження ШКФ за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $0,9$ ($0,2; 2,4$) мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ за рік, а в групі порівняння $3,5$ ($3,1; 4,4$) мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ за рік ($P < 0,001$). Тобто в групі порівняння прогресування було набагато швидшим (за показником зниження ШКФ за рік) і це є статистично достовірним.

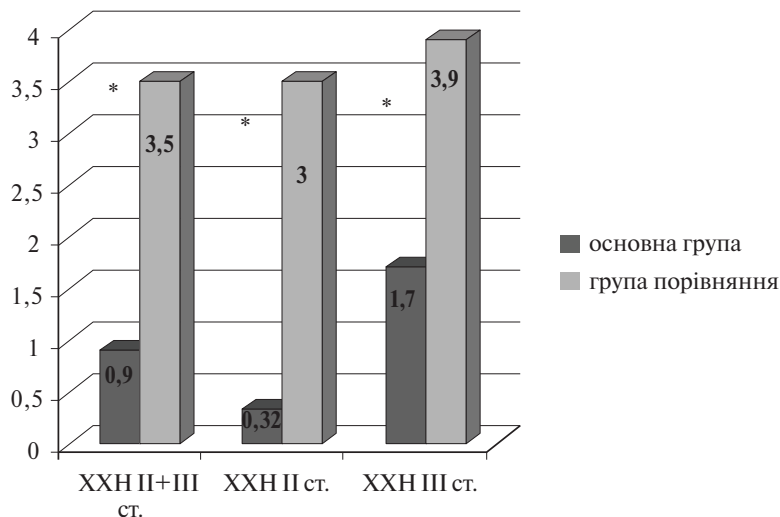
Також проведена оцінка впливу терапії препаратами антиоксидантів на темп прогресування та показники добової протеїнурії окремо для кожної стадії ХХН.

У хворих з II стадією ХХН отримані наступні результати. Протягом року зниження протеїнурії відбулося в обох групах: в основній – з $2,0$ ($0,9; 2,2$) г/добу до $0,24$ ($0,1; 0,9$) г/добу ($P < 0,001$); в групі порівняння – з $1,8$ ($0,7; 2,1$) г/добу до $0,65$ ($0,3; 1,7$) г/добу ($P = 0,001$). Різниця в значеннях протеїнурії в досліджуваних групах через рік була достовірною ($P = 0,01$). При аналізі показника зниження протеїнурії за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $2,0$ ($1,6; 2,4$) г/добу за рік, а в групі порівняння $1,0$ ($0,6; 1,0$) г/добу за рік ($P = 0,001$). Тобто застосування препаратів антиоксидантів додатково до стандартної терапії достовірно сприяло більш вираженому зниженню протеїнурії у хворих ХХН II ст. Зниження ШКФ протягом року становило в основній групі з $75,4 \pm 6,9$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $75,3 \pm 8,2$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P = 0,9$); в групі порівняння – з $71,6 \pm 5,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $67,3 \pm 6,4$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P < 0,001$). Різниця в значеннях показників ШКФ в досліджуваних групах через один рік була достовірною ($P = 0,004$). При аналізі показника зниження ШКФ за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $0,32$ ($0,2; 2,1$) мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ за рік, а в групі порівняння 3 ($3; 4$) мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ за рік ($P < 0,001$). Тобто в групі порівняння прогресування було набагато швидшим (за показником зниження ШКФ за рік) і це є статистично достовірним.

У пацієнтів з III стадією ХХН отримані наступні результати. Протягом року зниження протеїнурії відбулося в обох групах: в основній – з $1,6$ ($0,9; 2,3$) г/добу до $0,5$ ($0,3; 1,3$) г/добу ($P < 0,001$); в групі порівняння – з $1,6$ ($0,8; 2,0$) г/добу до $0,8$ ($0,4; 2,3$) г/добу ($P = 0,01$). Різниця в значеннях протеїнурії в досліджуваних групах через рік була недостовірною ($P = 0,25$). При аналізі показника зниження протеїнурії за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $0,8$ ($0,6; 1,2$) г/добу за рік, а в групі порівняння $0,4$ ($-0,1; 0,7$) г/добу за рік ($P < 0,001$). Зниження ШКФ протягом року становило в основній групі з $39,6 \pm 6,2$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $38,2 \pm 7,0$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P = 0,03$); в групі порівняння – з $42,6 \pm 6,5$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ до $37,8 \pm 6,7$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ($P < 0,001$). Різниця в значеннях показників ШКФ в досліджуваних групах через

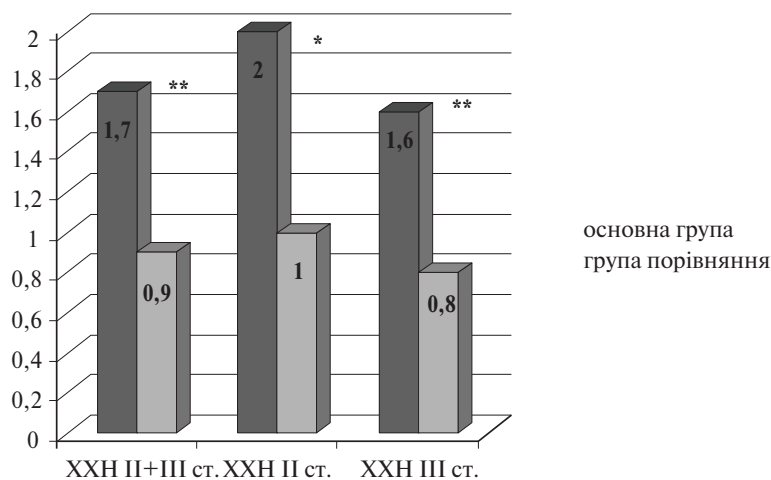
один рік була недостовірною ($P=0,8$). При аналізі показника зниження ШКФ за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило 1,7 (0,1:3,2) мл/хв/1,73 м² за рік, а в групі порівняння 3,9 (3,8:5,6) мл/хв/1,73 м² за рік ($P<0,001$). Тобто в групі порівняння прогресування було набагато швидшим (за показником зниження ШКФ за рік) і це є статистично достовірним.

Узагальненні дані щодо показників зниження добової протеїнурії та ШКФ протягом року представлені на рис. 3 та 4.



* між основною групою та групою порівняння $P<0,001$

Рис. 3. Зниження ШКФ за рік при різних стадіях ХХН



*між основною групою та групою порівняння $P=0,001$, ** - $P<0,001$

Рис. 4. Зниження добової протеїнурії за рік при різних стадіях ХХН

Крім того, в основній та групі порівняння після закінчення курсу лікування препаратами антиоксидантів, тобто через 3 міс. проводився аналіз динаміки частоти та ступеню прояву клінічних ознак.

В основній групі проти групи порівняння спостерігалось достовірне зниження частоти проявів астеничного синдрому ($\chi^2=21,3$, $P<0,001$), запаморочення ($\chi^2=12,4$, $P=0,005$), перебоїв, болі в області серця ($\chi^2=10,5$, $P=0,017$), порушень зору ($\chi^2=15,2$, $P=0,004$), зниження частоти порушень внутрішньшлуночкової провідності або екстрасистолії ($\chi^2=17,2$,

$P<0,001$). Це може бути пояснене позитивним впливом на мікроциркуляторне русло не тільки в нирках, але й серці, головному мозку та сітківці ока. Зміни інших показників не були статистично достовірними, але спостерігається позитивна тенденція до зменшення частоти та ступеня прояву більшої частини клінічних ознак в основній групі порівняно з групою порівняння.

Крім того, при застосуванні препаратів кверцетину у всіх хворих спостерігалась тенденція до зниження як систолічного, так і діастолічного тиску на 15-20 мм рт. ст., що дозволило змен-

шити інтенсивність антигіпертензивної терапії. Тривалість цього ефекту становила приблизно 3-4 місяці. Даний ефект може бути пояснений позитивним кардіотропним впливом препарату.

Побічні явища при застосуванні препаратів антиоксидантів не спостерігалися.

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані результати дозволяють зробити такі висновки про вплив препаратів антиоксидантів на клінічний перебіг захворювання та темпи прогресування:

1. Застосування препаратів антиоксидантів (діюча речовина – кверцетин або L-аргінін) є доцільним з погляду на перебіг та прогресування хвороби. Про це свідчить достовірно більше зниження рівню добової протеїнурії протягом року в основній групі проти групи порівняння. А також менше зниження ШКФ за рік в основній групі проти групи порівняння.
2. Більш кращі результати щодо сповільнення прогресування були досягнуті при ХХН II ст. порівняно з ХХН III ст. (зниження ШКФ 0,32 проти 1,7 мл/хв/1,73 м² за рік в основній групі). Щодо зниження рівня добової протеїнурії – воно було також більш вираженим при ХХН II ст. проти ХХН III ст. (зниження добової протеїнурії 2,0 проти 1,6 г/добу за рік в основній групі).
3. Спостерігалася позитивна динаміка в зменшенні частоти та ступені прояву більшої частини клінічних ознак при застосуванні препаратів антиоксидантів у пацієнтів з ХХН II-III стадії. ($\chi^2=21,3$, $P<0,001$), запаморочення ($\chi^2=12,4$, $P=0,005$), перебоїв, болі в області серця ($\chi^2=10,5$, $P=0,017$), порушень зору ($\chi^2=15,2$, $P=0,004$), зниження частоти порушень внутрішньошлуночкової провідності або екстрасистолії ($\chi^2=17,2$, $P<0,001$).
4. При застосуванні препаратів кверцетину у всіх хворих спостерігалася тенденція до зниження як систолічного, так і діастолічного тиску на 15-20 мм рт. ст., що дозволило зменшити інтенсивність антигіпертензивної терапії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дудар, І. О. Шляхи сповільнення темпів прогресування хронічної хвороби нирок в клінічній практиці та експерименті [Текст] / І. О. Дудар, Н. М. Степанова // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2004. - № 3. – С.42-50.
2. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification [Текст] / A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk, A. T. Kausz [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2003. – Vol. 139, № 2. – P. 137-147.
3. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease [Текст] / V. Cachofeiro, M. Goicochea, S. G. de Vinuesa [et al.] // Kidney International. – 2008. – Vol. 74 (Suppl 111). – S. 4-9.
4. Дудар, І. О. Гранули кверцетину в лікуванні хворих на гломерулонефрит [Текст] / І. О. Дудар, Л. А. Пиріг // Український терапевтичний журнал. – 2002. – №3. – С. 74-77.
5. DFT Study of Quercetin Activated Forms Involved in Antiradical, Antioxidant, and Prooxidant Biological Processes [Текст] / S. Fiorucci, J. Golebiowski, D. Cabrol-Bass, S. Antonczak // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol. 55, № 3. – P. 903-911.
6. Лоскутов, И. А. Некоторые аспекты иммунотропной активности флавоноида кверцетина [Текст] / И. А. Лоскутов // Роль молодых ученых и специалистов медиков в совершенствовании медицинской помощи населению: Тез. докл. – Челябинск, 1987. – С. 54-55.
7. Busse, W. W. Flavonoid modulation of human neutrophil function [Текст] / W. W. Busse, D. E. Kopp, E. I. Middleton // J. Allergy Clin. Immunol. – 1984. – № 73. – P. 801.
8. Ratty, A. K. Effects of flavonoids on nonenzymatic lipid peroxidation: structure-activity relationship [Текст] / A. K. Ratty, N. P. Das // Biochem. Med. and Metab. Biol. – 1988. – V. 39. – № 1. – P. 69-70.
9. Мохорт, М. А. Фармакодинаміка кверцетину та його лікарських форм [Текст] / М. А. Мохорт, І. В. Данова, С. О. Мисливець // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2009. – № 6 (13). – С. 3-7.
10. Оспанова Т. С. Флавоноїдні препарати у патогенетичній терапії хронічного гломерулонефриту [Текст] / Т. С. Оспанова, Ж. Д. Семидоцька, О. А. Халанський // Ліки. – 1996. - № 5-6. – С. 19-26.
11. Харченко Д. С. Дослідження впливу кверцетину при парентеральному введенні на біохімічні показники шурів із нирковою недостатністю на тлі хронічного гломерулонефриту [Текст] / Д. С. Харченко, І. А. Зупанець, С.К. Шебеко // Фармаком. – 2009. - № 2. – С. 117-121.
12. Горошко, О. М. Вплив препарату кверцетин «Корвітин» на показники функції нирок у щурів [Текст] / О. М. Горошко, І. І. Заморський // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Том 12, № 4. – С. 123-125.
13. Gornik, H. L. 2004) Arginine and endothelial and vascular health [Текст] / H. L. Gornik, M. A. Creager // A. J. Nutr. – 2004. – Vol. 134 (Suppl. 10). – P. 2880-2887.
14. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials [Текст] / Y. Bai, L. Sun, T. Yang [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89 (1). – P. 77-84.
15. Kronenberg, F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression [Текст] / F. Kronenberg // Nature Reviews Nephrology. – 2009. – Vol. 5. – P. 677-689.
16. Amore accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group (MDRD) [Текст] / A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1999. – Vol. 130. – P. 461-470.

Надійшла до редакції 14.11.2011

Прийнята до друку 24.11.2011