



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **50960** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/737
A61K 31/727 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

1

2

(21) u201000247

(22) 13.01.2010

(24) 25.06.2010

(46) 25.06.2010, Бюл.№ 12, 2010 р.

(72) ЛОБОДА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА, ДУДАР ІРИ-
НА ОЛЕКСІВНА, ВЕЛИЧКО МАРИНА БОРИСІВ-
НА, КРОТ ВІКТОР ФЕДОРОВИЧ

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ НЕФРО-
ЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб лікування хворих на діабетичну неф-
ропатію, що включає застосування цукрознижую-

чої терапії, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та/або блокаторів рецепторів до ангіотензину II, інтенсивної антигіпертензивної терапії, низькобілкової дієти, статинів, корекції анемії, який **відрізняється** тим, що додатково застосовують сулодексид, який використовують у вигляді ін'єкцій по 600 LRU (ліпопротеїнліпазних одиниць) внутрішньом'язово протягом 10 днів та у подальшому застосовують його в пероральній формі по 250 LRU (ліпопротеїнліпазних одиниць) двічі на день протягом 3 місяців.

Спосіб відноситься до медицини, а саме до нефрології, може бути використаний для підвищення ефективності лікування хворих на діабетичну нефропатію, що виникла на тлі цукрового діабету 2 типу, та хронічну хворобу нирок II-III ст.

Діабетична нефропатія стала одним з найбільш частих станів, що призводять до термінальної хронічної ниркової недостатності, що дозволяє назвати її "медичною катастрофою всесвітнього масштабу". Існують доведені стратегії уповільнення темпів прогресування діабетичної нефропатії, ефективність яких залежить від стадії діабетичної нефропатії. Однак, існує потреба в пошуку нових методів лікування діабетичної нефропатії, що можуть ефективно вплинути на швидкість прогресування ниркової патології та подовжити додіалізний період життя хворих з діабетичною нефропатією.

Відомий спосіб лікування хворих на діабетичну нефропатію з використанням стандартної терапії [1], який полягає у призначенні цукрознижуючої терапії, інтенсивної антигіпертензивної терапії, суворому контролю глікемії, застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та/або блокаторів рецепторів до ангіотензину II, низькобілкової дієти та статинів.

Недоліком способу є недостатня ефективність щодо сповільнення темпів прогресування у значної частини хворих на діабетичну нефропатію.

Відомий також спосіб комплексної терапії хворих на діабетичну нефропатію [2], взятий нами за прототип, який включає застосування цукрознижуючої терапії, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та/або блокаторів рецепторів до ангіотензину II, інтенсивної антигіпертензивної терапії, низькобілкової дієти, статинів, корекції анемії та препарату "Фрагмін", що являє собою низькомолекулярний гепарин, є антикоагулянт прямої дії, що призначають підшкірно по 5000 анти-Ха МО 1 раз на добу впродовж 21 дня, що призводить до збільшення швидкості клубочкової фільтрації на додіалізованому етапі лікування діабетичної нефропатії та до зменшення протеїнурії на всіх стадіях діабетичної нефропатії.

Недоліками способу є відсутність пероральних форм, необхідність парентерального введення препарату, що робить його незручним при використанні в амбулаторних умовах, на протязі більш тривалого (ніж 21 день) часу.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб лікування хворих на діабетичну нефропатію, що виникла на тлі цукрового діабету 2 типу, та хронічну хворобу нирок II-III ст. шляхом доповнення стандартної схеми лікування, що включає застосування цукрознижуючої терапії, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та/або блокаторів рецепторів до ангіотензину II, інтенсивної антигіпертензивної терапії, низькобіл-

(19) **UA** (11) **50960** (13) **U**

кової дієти, статинів, корекції анемії, препаратом сулодексид, який використовують у вигляді ін'єкцій по 600 LRU (ліпопротейнліпазних одиниць) внутрішньом'язово на протязі 10 днів та подальшого застосування його в пероральній формі по 250 LRU (ліпопротейнліпазних одиниць) двічі на день протягом 3 місяців в амбулаторних умовах, що призводить до зменшення частоти та ступеню прояву більшої частини клінічних ознак, до зниження рівня добової протеїнурії протягом року, гальмування темпів прогресування діабетичної нефропатії.

Поставлена задача вирішується тим, що спосіб лікування хворих на діабетичну нефропатію, що включає застосування цукорзнижуючої терапії, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та/або блокаторів рецепторів до ангіотензину II, інтенсивної антигіпертензивної терапії, низькобілкової дієти, статинів, корекції анемії, згідно з винаходом, додатково застосовують сулодексид, який використовують у вигляді ін'єкцій по 600 LRU (ліпопротейнліпазних одиниць) внутрішньом'язово на протязі 10 днів та подальшого застосування його в пероральній формі по 250 LRU (ліпопротейнліпазних одиниць) двічі на день протягом 3 місяців.

Сулодексид - препарат з групи глікозаміногліканів, що складається із суміші гепариноподібної фракції (80%) і дерматансульфату (20%). Гепариноподібна фракція має подібність до антитромбіну III - фізіологічного антикоагулянту; дерматинова фракція має подібність до кофактору гепарину II - другого інгібітору тромбіну. Встановлено, що сулодексид виказує антитромботичну, профібролітичну, антикоагулянтну і вазопротекторну (відновлення негативного аніонного заряду гломерулярної мембрани через посилення синтезу глікозаміногліканів або прямого відновлення глікозаміногліканів в базальній мембрані клубочка; пригнічення дії

трансформуючого фактору росту β_1 , який стимулює гіперпродукцію мезангіально-го матриксу; пригнічення дії ендотеліну, який стимулює тубулоінтерстиціальний фіброз; пригнічення гіперплазії мезангіальних клітин) дію на рівні макро- і мікросудин.

Спосіб лікування хворих на діабетичну нефропатію виконують наступним чином: на тлі стандартної схеми лікування, що включає застосування цукорзнижуючої терапії, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та/або блокаторів рецепторів до ангіотензину II, інтенсивної антигіпертензивної терапії, низько-білкової дієти, статинів, корекції анемії, хворому проводять внутрішньом'язові ін'єкції сулодексида по 600 LRU (ліпопротейнліпазних) одиниць на протязі 10 днів та потім застосовують його в пероральній формі по 250 LRU (ліпопротейнліпазних одиниць) двічі на день протягом 3 місяців. Частота побічних явищ при застосуванні сулодексида була наступною: у 4 (8,9%) хворих при прийомі пероральних форм в перші дні прийому спостерігають прояви диспепсичного синдрому (неінтенсивні болі в животі, через 20-30 хвилин після прийому препарату, що проходили самостійно та нудота). Після зміни режиму прийому препарату - рекомендований прийом після їди -

прояви диспепсичного синдрому зникають. Відміни препарату ці скарги не потребують, не спостерігають алергічні та будь-які інші негативні (крім вищезазначених) прояви при застосуванні сулодексида.

Апробацію запропонованого способу проведення у Київському міському науково-практичному центрі нефрології та діалізу, що є клінічною базою ДУ "Інститут нефрології АМН України", у 90 осіб, хворих на діабетичну нефропатію, що виникла на тлі цукрового діабету 2 типу, та хронічну хворобу нирок II-III ст., з яких 45 пацієнтів отримували на тлі стандартної терапії сулодексид за запропонованим способом та 45 - складала групу порівняння і отримували тільки стандартну терапію. Критеріями включення до дослідження були наявність цукрового діабету 2 типу та хронічна хвороба нирок II-III ст.

Протягом року зниження протеїнурії відбулося в обох групах: в основній - з $1,6 \pm 0,8$ г/добу до $0,7 \pm 0,6$ г/добу ($P < 0,001$); в групі порівняння - з $1,5 \pm 0,8$ г/добу до $1,1 \pm 0,9$ г/добу ($P < 0,001$). Різниця в значеннях протеїнурії в досліджуваних групах через рік була достовірною ($P = 0,015$). При аналізі показника зниження протеїнурії за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $0,9$ ($0,7:1,2$) г/добу за рік, а в групі порівняння $0,4$ ($0,2:0,7$) г/добу за рік ($P < 0,001$). Тобто застосування сулодексида додатково до стандартної терапії сприяло більш вираженому зниженню протеїнурії.

Зниження швидкості клубочкової фільтрації протягом року становило в основній групі з $56,3 \pm 18,4$ мл/хв/1,73 м² до $55,9 \pm 19,7$ мл/хв/1,73 м² ($t = 1,5$, $P = 0,13$); в групі порівняння - з $55,5 \pm 15,8$ мл/хв/1,73 м² до $50,9 \pm 16,1$ мл/хв/1,73 м² ($t = 17,7$, $P < 0,001$). При аналізі показника зниження швидкості клубочкової фільтрації за рік отримані наступні результати: в основній групі зниження становило $1,1$ ($0,2:2,9$) мл/хв/1,73 м² за рік, а в групі порівняння $3,9$ ($3,5:4,4$) мл/хв/1,73 м² за рік ($Z = -6,8$, $P < 0,001$). Тобто в групі порівняння прогресування було набагато швидшим (за показником зниження швидкості клубочкової фільтрації за рік) і це є статистично достовірним. Наводимо приклад використання запропонованого способу.

Приклад 1. Хворий С-ко, 49 років, і. х. № 3174, тематична карта № 21. Звернувся зі скаргами на загальну слабкість, запаморочення, порушення зору. Діагноз: цукровий діабет 2 тип, компенсований. Хронічна хвороба нирок II ст.: Діабетична нефропатія. Артеріальна гіпертензія I ст. Хворіє цукровим діабетом 2 типу впродовж 3 років, діабетичною нефропатією - 2, артеріальна гіпертензія турбує 4 роки.

Хворому призначено сулодексид за запропонованим способом на фоні стандартної терапії (дієта, інсулінотерапія, моноприл 40 мг на добу, верапаміл ретард 240 мг на добу, фізіотенз 200 мг на добу, леркамен 20 мг на добу, вазіліп 20 мг на добу). Після завершення курсу лікування скарг немає. Через рік (планове обстеження) встановлено - рівень добової протеїнурії зменшився з $0,4$ до $0,1$ г/добу; зниження швидкості клубочкової фільтрації становило протягом року $0,4$ мл/хв/1,73 м² (з 85 до $84,6$ мл/хв/1,73 м²).

Таким чином, використання запропонованого способу дозволить поліпшити ефективність лікування хворих на діабетичну нефропатію та хронічну хворобу нирок II-III ст. за умов доповнення стандартної терапії препаратом сулодексид. Це призводить до позитивної динаміки клінічного стану пацієнтів, більшого зниження рівню добової протеїнурії протягом року та меншого зниження швидкості клубочкової фільтрації за рік наслідком чого є гальмування процесу прогресування хвороби.

Джерела інформації:

1. KDOQI. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease //AJKD. - 2007. - Vol. 49, № 2 (Suppl. 2) - 179 p.

2. Березовський О.Є. Використання низькомолекулярних гепаринів у хворих на діабетичну нефропатію: Автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.02 /О.Є.Березовський. - Харків, 2007. - 20 с (прототип)