

I.I. Білоус

ЗАСТОСУВАННЯ МІЛДРОНАТУ ТА ТІОТРИАЗОЛІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ПОЛІНЕЙРОПАТІЮ

Кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології (зав. – проф. В.М. Пашковський)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Вивчено вплив мілдронату та тіотриазоліну на функціональний стан периферичних нервів за даними стимуляційної електронейроміографії в комплексному лікуванні цієї патології. Найбільший позитивний вплив на функціональний стан периферичних нервів виявлено при одночасному застосуванні мілдронату та тіотриазоліну порівняно з базисним лікуванням.

Ключові слова: діабетична полінейропатія, цукровий діабет.

Вступ. Проблема цукрового діабету (ЦД) в Україні дуже серйозна. За останні 10 років захворюваність ЦД зросла більше, ніж у 1,5 раза, а летальність – у 2 рази. Економічні і соціальні збитки, обумовлені цим захворюванням, величезні через його поширеність та інвалідизуючі наслідки. Це і стало приводом для розробки національної програми по ЦД. Значна розповсюдженість одного з найчастіших ускладнень ЦД – діабетичної полінейропатії (ДПН), яка лежить в основі синдрому діабетичної стопи, обумовлює актуальність цієї патології як з практичної, так і з теоретичної точки зору [1, 2, 3].

Встановлено, що важливу роль у виникненні ДПН відіграє оксидантний стрес та порушення метаболізму ω-жирних кислот, однак механізми, які лежать в основі розвитку зазначеного ускладнення, залишаються не до кінця вивченими [4]. Не викликає сумнівів необхідність дослідження впливу лікарських препаратів антиоксидантної дії на процеси, а також пошуку нових засобів, які б мали не тільки антиоксидантні властивості, а й ряд інших позитивних ефектів. З цієї точки зору перспективним є вивчення механізму дії мілдронату (МД), 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату, – структурного аналога природного метаболіту γ-бутиробетайну [5] та вітчизняного препарату тіотриазоліну (ТТЗ) [6].

Важливим питанням залишається і проблема діагностики ДПН. Об'єктивно визначити наявність ураження периферичних нервів дозволить застосування електрофізіологічних методів дослідження, а саме стимуляційної електронейроміографії, за допомогою якої можна об'єктивно і неінвазивно оцінювати функцію периферичних нервів [8].

Мета дослідження. Обґрунтувати використання МД та ТТЗ у комплексному лікуванні хворих на ДПН на основі вивчення функціонального стану периферичних нервів за даними стимуляційної електронейроміографії.

Матеріал і методи. Обстежено 86 хворих на ЦД II типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері, зокрема 36 жінок та 50 чоловіків віком від 35 до 65 років. ЦД середнього ступеня тяжкості спостерігався у 82 хворих, важкий – у 4 хворих, у т. ч. компенсований – у 14 хворих, субкомпенсований – у 72 пацієнтів. Пацієнти були розподілені на 3 групи: I гр. – хворі на ЦД терміном до 1 року (28 осіб); II гр. – хворі на ЦД терміном до 10 років (32 особи); III гр. – хворі на ЦД терміном понад 10 років (26 осіб).

Додатково хворі були розподілені на чотири підгрупи: I підгрупа – 20 пацієнтів, які отримували базисну терапію (діста № 9, манініл – по 5 мг двічі на добу або інсуліно-терапія – 2/3 добової дози вранці та 1/3 добової дози ввечері з розрахунку 0,7–1,0 Од на кілограм ваги, пентоксифілін – по 5 мл внутрішньовенно крапельно на 250 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, вітаміни B₆, B₁₂);

II підгрупа – 22 хворих, які на фоні базисного лікування отримували МД (5 мл 10%-ного розчину внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж двох тижнів);

III підгрупа – 20 хворих, які на фоні базисного лікування отримували ТТЗ (2 мл 2,5%-ного розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу впродовж двох тижнів);

IV підгрупа – 24 пацієнти, які на фоні базисного лікування отримували МД (5 мл 10%-ного розчину внутрішньовенно 1 раз на добу) та ТТЗ (2 мл 2,5%-ного розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу впродовж двох тижнів).

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.
Дослідження функціонального стану периферичних нервів проводили за допомогою методу стимуляційної ЕНМГ на апараті Нейро-Софт МПВ. Вимірювали швидкість проведення збудження (ШПЗ) руховими волокнами *n. medianus*; *n. ulnaris*; *n. tibialis*, *n. peroneus* у хворих на ДПН до та після проведеного лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані показників ШПЗ по рухових волокнах *n. medianus* (*m. abductor pollicis brevis*) наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка швидкості проведення збудження по рухових волокнах *n. medianus* (*m. abductor pollicis brevis*) до та після лікування в (м/с)

Групи хворих	До лікування	Базисне лікування	Базисне лікування + МД	Базисне лікування + ТТЗ	Базисне лікування + МД та ТТЗ
Контрольна група	56,7 ± 2,1				
I (до 1 року)	48,9 ± 1,8 ($p < 0,05$)	49,2 ± 1,6 ($p_1 > 0,05$)	54,3 ± 1,4 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	53,2 ± 0,6 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	55,6 ± 1,6 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)
II (до 10 років)	45,4 ± 1,3 ($p < 0,05$)	46,1 ± 0,8 ($p_1 > 0,05$)	49,2 ± 0,9 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	49,5 ± 1,1 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	51,1 ± 1,2 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)
III (понад 10 років)	37,9 ± 1,2 ($p < 0,05$)	38,3 ± 1,3 ($p_1 > 0,05$)	42,3 ± 1,4 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 > 0,05$)	40,7 ± 1,6 ($p_1 > 0,05$) ($p_2 > 0,05$)	44,7 ± 2,4 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)

Примітка. p – вірогідність порівняно з контрольною групою;
 p_1 – вірогідність порівняно з хворими до лікування; p_2 – вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування.

В осіб I групи знижувалася ШПЗ руховими волокнами *n. medianus* на 13,8% порівняно з контролем ($p < 0,05$). У міру збільшення тривалості захворювання на ЦД ШПЗ прогресивно знижується. Так, у хворих II групи – на 20% ($p < 0,05$), III групи – на 33,2% порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники стимуляційної ЕНМГ після проведеного лікування, виявлено, що в пацієнтів I групи збільшувалася ШПЗ після базисного лікування на 0,6% ($p_1 > 0,05$); після додаткового призначення МД – на 9,9% ($p_2 < 0,05$); ТТЗ – на 8,1% ($p_2 < 0,05$). У пацієнтів, які отримували МД та ТТЗ, ШПЗ вірогідно зросла на 12,1%.

У пацієнтів II групи прискорювалася ШПЗ після базисного лікування на 1,5% ($p_1 > 0,05$); після додаткового призначення МД – на 7,7% ($p_2 < 0,05$); ТТЗ – на 8,3% ($p_2 < 0,05$), МД та ТТЗ – на 11,2% ($p_3 < 0,05$).

У хворих на ЦД III групи зростала ШПЗ після базисного лікування на 1,1% ($p_1 > 0,05$); після додаткового призначення МД – на 10,4% ($p_2 > 0,05$); ТТЗ – на 6,9% ($p_2 > 0,05$). При одночасному призначенні МД та ТТЗ ШПЗ вірогідно збільшилася на 15,2%.

Дані показників ШПЗ руховими волокнами *n. ulnaris* (*m. abductor digiti minimi*) наведені в табл. 2.

У хворих на ЦД I групи знижувалася ШПЗ руховими волокнами *n. ulnaris* на 14,4% порівняно з контролем ($p < 0,05$). В осіб II групи – ШПЗ на 17,2% ($p < 0,05$), III групи – на 27,8% порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Після базисного лікування у пацієнтів I групи підвищилася ШПЗ на 1,9% ($p_1 > 0,05$); після призначення МД – на 10,8% ($p_2 < 0,05$); ТТЗ – на 12,2% ($p_2 < 0,05$). В осіб, які додатково отримували МД та ТТЗ, ШПЗ вірогідно збільшилася на 13,5%.

У пацієнтів II групи показники ШПЗ руховими волокнами ліктьового нерва збільшилися на 1,2% ($p_1 > 0,05$); 6,3% ($p_2 > 0,05$); 4,4% ($p_2 > 0,05$); 7,8% ($p_2 > 0,05$) відповідно.

У хворих на ЦД III групи ШПЗ прискорилося на 0,2% ($p_1 > 0,05$); 7,9% ($p_2 > 0,05$); 5,5% ($p_2 > 0,05$); 9,6% ($p_3 < 0,05$) відповідно.

Дані показників ШПЗ руховими волокнами *n. tibialis* (*m. abductor hallucis*) наведені в табл. 3.

Таблиця 2

Динаміка швидкості проведення збудження по рухових волокнах п. ulnaris (m. abductor digiti minimi) до та після лікування в (м/с)

Групи хворих	До лікування	Базисне лікування	Базисне лікування + МД	Базисне лікування + ТТЗ	Базисне лікування + МД та ТТЗ
Контрольна група	59,8 ± 2,5				
I (до 1 року)	51,2 ± 0,8 (p>0,05)	52,2 ± 1,3 (p ₁ >0,05)	57,4 ± 0,8 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)	58,3 ± 1,8 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)	59,2 ± 1,9 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)
II (до 10 років)	49,5 ± 0,6 (p<0,05)	50,1 ± 0,9 (p ₁ >0,05)	52,8 ± 0,6 (p ₁ <0,05) (p ₂ >0,05)	51,8 ± 0,8 (p ₁ <0,05) (p ₂ >0,05)	53,7 ± 1,2 (p ₁ <0,05) (p ₂ >0,05)
III (понад 10 років)	43,2 ± 1,1 (p<0,05)	43,3 ± 1,3 (p ₁ >0,05)	46,9 ± 1,2 (p ₁ <0,05) (p ₂ >0,05)	45,7 ± 1,2 (p ₁ >0,05) (p ₂ >0,05)	47,8 ± 1,4 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)

Примітка. p – вірогідність порівняно з контрольною групою; p₁ – вірогідність порівняно з хворими до лікування; p₂ – вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування.

Таблиця 3

Динаміка швидкості проведення збудження по рухових волокнах п. tibialis (m. abductor hallucis) до та після лікування в (м/с)

Групи хворих	До лікування	Базисне лікування	Базисне лікування + МД	Базисне лікування + ТТЗ	Базисне лікування + МД та ТТЗ
Контрольна група	49,2 ± 0,6				
I (до 1 року)	39,4 ± 1,2 (p<0,05)	40,4 ± 2,1 (p ₁ >0,05)	47,5 ± 1,5 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)	46,5 ± 1,4 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)	49,4 ± 1,6 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)
II (до 10 років)	36,5 ± 0,4 (p<0,05)	38,2 ± 1,1 (p ₁ >0,05)	43,7 ± 1,7 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)	42,4 ± 0,8 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)	45,6 ± 1,8 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)
III (понад 10 років)	33,9 ± 0,6 (p<0,05)	34,7 ± 1,2 (p ₁ >0,05)	36,8 ± 0,5 (p ₁ <0,05) (p ₂ >0,05)	36,1 ± 0,7 (p ₁ <0,05) (p ₂ >0,05)	38,8 ± 0,7 (p ₁ <0,05) (p ₂ <0,05)

Примітка. p – вірогідність порівняно з контрольною групою; p₁ – вірогідність порівняно з хворими до лікування; p₂ – вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування.

Аналізуючи показники, отримані при дослідженні великогомілкового нерва, гальмувалася ШПЗ руховими волокнами п. tibialis на 19,9% у хворих I групи порівняно з контролем (p<0,05). У хворих на ЦД з тривалістю до 10 років ШПЗ руховими волокнами п. tibialis знизилась на 25,8% (p<0,05), а в III групі – на 31,1% (p<0,05).

В осіб I групи зросла ШПЗ після базисного лікування на 2,5% (p₁>0,05); після призначення МД – на 17,1% (p₂<0,05); ТТЗ – на 15,2% (p₂<0,05). У пацієнтів, які додатково отримували МД та ТТЗ, ШПЗ вірогідно збільшилась на 20,2%.

У пацієнтів II групи підвищилася ШПЗ на 4,5% (p₁>0,05); 16,5% (p₂<0,05); 13,9% (p₂<0,05) та на 19,9% (p₂<0,05) відповідно.

У хворих на ЦД III групи прискорювалася ШПЗ після базисного лікування на 2,3% (p₁>0,05); після призначення МД – на 7,9% (p₂>0,05); ТТЗ – на 6,1% (p₂>0,05). У пацієнтів, які додатково отримували МД та ТТЗ, ШПЗ вірогідно збільшилась на 12,6%.

Таблиця 4

Динаміка швидкості проведення збудження по рухових волокнах *n. peroneus (m. extensor digitorum brevis)* до та після лікування в (м/с)

Групи хворих	До лікування	Базисне лікування	Базисне лікування + МД	Базисне лікування + ТТЗ	Базисне лікування + МД та ТТЗ
Контрольна група	54,4 ± 1,2				
I (до 1 року)	47,1 ± 1,3 ($p < 0,05$)	48,5 ± 1,2 ($p_1 > 0,05$)	52,9 ± 1,4 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	52,4 ± 1,1 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	53,2 ± 1,5 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)
II (до 10 років)	44,3 ± 1,2 ($p < 0,05$)	45,4 ± 1,4 ($p_1 > 0,05$)	50,3 ± 1,3 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	49,9 ± 1,2 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)	52,2 ± 1,6 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)
III (понад 10 років)	36,3 ± 1,1 ($p < 0,05$)	37,4 ± 1,2 ($p_1 > 0,05$)	40,7 ± 1,3 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 > 0,05$)	39,8 ± 1,6 ($p_1 > 0,05$) ($p_2 > 0,05$)	41,9 ± 1,4 ($p_1 < 0,05$) ($p_2 < 0,05$)

Примітка. p – вірогідність порівняно з контрольною групою; p_1 – вірогідність порівняно з хворими до лікування; p_2 – вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування.

Дані показників ШПЗ руховими волокнами *n. peroneus* наведені в табл. 4.

Зниження ШПЗ руховими волокнами *n. peroneus* спостерігалось вже в осіб із тривалістю захворювання на ЦД до 1 року на 13,4% ($p < 0,05$). У II групі відмічали помірне зниження ШПЗ руховими волокнами малогомілкового нерва порівняно з контролем на 18,6% ($p < 0,05$). Найбільше зниження ШПЗ руховими волокнами *n. peroneus* спостерігалось в осіб з тривалістю захворювання на ЦД до 10 років порівняно з контролем на 33,2% ($p < 0,05$). Зміни залежали від тривалості основного захворювання та об'єктивно характеризували ступінь пошкодження периферичних нервів.

Оцінка результатів лікування у хворих на ДПН з урахуванням тривалості ЦД показала, що в осіб I групи ШПЗ зросла після базисного лікування на 2,9% ($p_1 > 0,05$); після призначення МД – на 11,0% ($p_2 < 0,05$); ТТЗ – на 10,1% ($p_2 < 0,05$). У пацієнтів, які додатково отримували МД та ТТЗ, ШПЗ вірогідно збільшилася на 11,5%.

У пацієнтів II групи зросла ШПЗ після базисного лікування на 2,4% ($p_1 > 0,05$); після призначення МД – на 11,9% ($p_2 < 0,05$); ТТЗ – на 11,2% ($p_2 < 0,05$). У пацієнтів, які додатково отримували МД та ТТЗ, ШПЗ вірогідно збільшилася на 15,1%.

У хворих на ЦД III групи підвищилася ШПЗ після базисного лікування на 2,9% ($p_1 > 0,05$); після додаткового призначення МД – на 10,8% ($p_2 > 0,05$); ТТЗ – на 8,8% ($p_2 > 0,05$), МД та ТТЗ – на 13,4% ($p_2 < 0,05$).

Таким чином, у результаті проведених інструментальних досліджень встановлено, що у хворих на ЦД вже в ранні терміни захворювання відбуваються значні зміни периферичного нейромоторного апарату. Вони проявляються зниженням ШПЗ руховими волокнами периферичних нервів. Вираженість змін у значній мірі визначається вихідним станом нейромоторного апарату, залежить від тривалості ЦД. Все це дозволяє дійти висновку про необхідність проведення лікувальних заходів у більш ранній стадії захворювання, до розвитку виражених структурних змін у периферичних нервах.

Висновки. 1. Зниження швидкості проведення збудження відмічається у переважної більшості хворих на цукровий діабет до 1 року та у всіх хворих з тривалістю захворювання до 10 років і більше.

2. Під впливом базисного лікування швидкість проведення збудження руховими волокнами збільшується невірогідно. Після додаткового призначення мілдронату або тіотриазоліну відмічалось вірогідне збільшення швидкості проведення збудження в осіб з тривалістю захворювання на цукровий діабет до 1 та 10 років. Найкращий результат спостерігався при одночасному призначенні мілдронату та тіотриазоліну.

Привертає увагу необхідність подальшого вивчення проблеми використання мілдронату та тіотриазоліну не тільки в лікуванні діабетичних полінейропатій, а й з профілактичною метою для запобігання їх виникнення.

Б. П. ДІДЕНКО

Буковинський державний медичний університет
Медицина АБС ДІМ

Література. 1. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Диабетическая невропатия // Ж. неврол. и психиатрии.– 2000.– Т.10, №3.– С.57–64. 2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН.– 1998.– №7.– С.43–45. 3. Гурьева И.В. Диабетическая стопа: эпидемиология и социально-экономическая значимость проблемы // Рус. мед. ж.– 1998.– №12.– С.802–805. 4. Бобырева Л. Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий // Эксперим. и клин. фармакол.– 1998.– Т.61, №1.– С.74–80. 5. Волков В.И., Запровальная О.Е., Ченчик Т.А. Применение милдроната при ишемической болезни сердца // Вісн. фармації.– 2001.– Т.27, №3.– С.129. 6. Візір А.Д., Григор'єва З.С., Поливода С.В. Новый антиоксидант – тіотриазолін у комплексному лікуванні хворих на хронічну ішемію серця // Ліки.– 1994.– №5–6.– С.80–84. 7. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний.– Таганрог: Изд-во Таганрог. гос. радиотехнического ун-та, 1997.– 370 с.

USING MILDRONAT AND TIOTRIAZOLIN IN MULTIMODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY

I.I. Bilous

Abstract. The influence of mildronat and tiotriazolin on the functional state of the peripheral nerves based on the findings of simulating electroneuromyography has been studied in a course of multimodality treatment of this pathology. The most positive influence on the functional condition of peripheral nerves has been detected in case of a simultaneous use of mildronat and tiotriazolin compared with the basic treatment.

Key words: diabetic polyneuropathy, diabetis mellitus.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald.– 2003.– Vol.7, №2.– P.14–18.

Надійшла до редакції 13.03.2003 року
