



УКРАЇНА

(19) UA (11) 45919 (13) A

(51) 6 A61K31/195, A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

1

2

(21) 2001117967

(22) 22 11 2001

(24) 15 04 2002

(46) 15 04 2002, Бюл. № 4, 2002 р.

(72) Демидов Володимир Михайлович, Марков
В'ячеслав Олегович, Котік Юрій Миколайович, Де-
мидов Сергій Михайлович(73) ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб лікування хворих на цукровий діабет,
що включає оперативне втручання та медикамен-
тозну терапію, який відрізняється тим, що додат-
ково застосовують сандостатин у дозі 100 мкг
тричі на добу підшкірно в сполученні з ліпоєвою
кислотою у дозі 2,0 мл внутрішньом'язово двічі на
добу, загальним курсом 10-15 діб

Винахід відноситься до галузі медицини, а саме до хірургії, і може бути застосований у практичній охороні здоров'я як вдосконалена схема комплексної терапії хворих на цукровий діабет.

Відомі засоби лікування хворих з хірургічними ускладненнями цукрового діабету у вигляді різноманітних гнійно-запальних процесів містять в собі оперативні втручання (некректомії, секвестректомії, ампутації), а також післяопераційну медикаментозну терапію, що складається з препаратів інсуліну (головним чином, короткої дії), антибактеріальних препаратів, інфузійної, дезінтоксикаційної терапії, ангіопіктиків (пентоксифілін, нікотинова кислота) та ангіопротекторів (трентал), засобів, що нормалізують реологічні властивості крові (реополіптукін), препаратів гепарину, різноманітних фізіотерапевтичних засобів (внутрішньовенне лазерне опромінення крові, аеротерапевтичні процедури, електрохімічна детоксикація організму та ін.), а також місцевої обробки ран антисептиками, стимулюючими препаратами (діоксидин, офлоксацин, метилурацил) [1, 2].

Істотним недоліком наведеної схеми є те, що вона не нормалізує патогенетичних системних порушень, що мають місце при цукровому діабеті та вражають головним чином тканину підшлункової залози. Це призводить до подальшого пошкодження її ендокринного апарату, а, як наслідок, - до прогресування ступеня ендотоксикозу, діабетичних мікро- та макроангіопатій, полінейропатій [3].

Розвиток та прогресування цукрового діабету та його гнійно-некротичних ускладнень, насамперед, пов'язані з ураженням ендокринного апарату підшлункової залози. Причому, має місце уражен-

ня не тільки ізольовано β-клітин, але й інших гормонотропуєючих клітин APUD-системи (D, A), що входять до складу островків Лангерганса. Порушення функцій підшлункової залози пов'язано з активацією процесів ПОЛ, утворенням сполук, що мають виражену мембранопшкоджуючу дію, а саме - циклічних гідроперекисей ліпідів. Вони утворюються внаслідок дії дуже активного оксиданта - атомарного кисню, внаслідок чого відбувається перетворення фосфоліпідів клітинних мембран в їх гідроперокси. Цей механізм лежить в основі пошкодження будь-яких клітин організму. Найбільше він виражений у клітинах ретикулоендотеліальної системи, тобто - ендотелії судин, гормонотропуєючих клітинах підшлункової залози, нервових клітинах. Цей механізм діє постійно, він торпідний до лікувальних заходів та призводить до подальшого прогресування процесу пошкодження тканини підшлункової залози.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб медикаментозної терапії хворих з хірургічними ускладненнями цукрового діабету, що окрім вищевказаних препаратів містить у собі синтетичний аналог лей-енкефалінів - даларгін. Показана його достатня ефективність при лікуванні судинних порушень [4], що також має місце при цукровому діабеті. Призначають даларгін у дозі 0,002г, двічі на добу, внутрішньовенно, на 200,0мл 0,9% фізіологічного розчину. Застосування цього препарату зменшує вираженість процесів перекисного окислення ліпідів, сприяє активації системи андіоксидантного захисту.

Однак, цей препарат не має патогенетичних механізмів дії за умов цієї патології. Його антиок-

(19) UA (11) 45919 (13) A

сидантна активність низька і забезпечується за рахунок стабілізації дії стрес-лімітуючої системи (підвищення рівнів L-, M-енкефалінів, β -ендорфінів). Крім того, не забезпечується захист клітин острівків Лангерганса підшлункової залози.

В основу винаходу поставлено задачу вдосконалення способу лікування хворих з хірургічними ускладненнями цукрового діабету за рахунок включення до традиційної схеми лікування препаратів сандостатину та ліпоевої кислоти.

Поставлена задача вирішується тим, що, згідно з винаходом, поряд з традиційною терапією призначають сандостатин у дозі 100 мкг, тричі на добу, підшкірно, в сполученні з ліпоевою кислотою, у вигляді 0,5% розчину у дозі 2,0 мл внутрішньом'язово, двічі на добу, загальним курсом 10 - 15 діб.

Препарат сандостатин (октреотид) є синтетичним аналогом природного гормону соматостатину, який має всі його властивості, але є більш стійким у плазмі крові. За умов уведення сандостатину до організму людини, спостерігається (окрім багатьох інших) його протекторний ефект для D-клітин APUD-системи, та здатність пригнічувати секрецію глюкагону. Ліпоева кислота є коферментом, що приймає участь у окиснювальному декарбоксилюванні піровиноградної кислоти та α -кетокислот та відіграє важливу роль у процесі утворення енергії в організмі. Тому, застосування цих препаратів є патогенетичне спрямованим на захист ендокринного апарату підшлункової залози з одного боку, а з іншого - на нейтралізацію токсичних продуктів патологічного метаболізму, що має місце за умов перебігу цукрового діабету.

Спосіб здійснюється таким чином:

Піл наглядом було 85 хворих з ускладненим цукровим діабетом. Вік пацієнтів коливався від 45 до 78 років. З них нейропатична ішемічна форма діабетичної ангіопатії була у 37 чоловік, ішемічна гангренозна форма - у 48. Крім того, у 74 пацієнтів були значні гнійні рани нижніх кінцівок. Всі вони страждали на цукровий діабет середнього та важкого ступеню тривалий час. Хворим під час лікування проводилися біохімічні дослідження в динаміці (глюкоза сироватки крові, сечовина, креатинін, метаболіти системи перекисного окислення ліпідів), імунологічні дослідження. Проводилося визначення патогеної мікрофлори в ранах шляхом бактеріологічного дослідження ексудату. Радіоімуним методом проводилося визначення рівня гормонів АПУД-системи (АКТГ, кортизол, глюкагон, інсулін), а також системи ендогених опіоїдів (ендорфіни, енкефаліни). Перебіг гнійно-запальних та некротичних процесів на фоні цукрового діабету супроводжувався значними порушеннями метаболізму (гіперглікемією, глікозурією, кетоацидозом, збільшенням вмісту у крові сечовини, креатиніну, середніх молекул). У більшості хворих розвивався ендотоксикоз середнього та важкого ступеню з явищами гепатопатії та нефропатії середньої важкості. Радіоімуними дослідженнями встановлений дисбаланс гормонів АПУД-системи: високий базальний рівень стресорних гормонів (АКТГ, кортизол) та глюкагону з одночасним зниженням рівня ендогенного інсуліну, соматостатину, ендогених опіоїдів. Лікування діабетичних ангіопатій містило оперативні втручання (некректомії, секвестректомії,

ампутації), а також післяопераційну медикаментозну терапію, що складалася з препаратів інсуліну (гоповним чином, короткої дії), антибактеріальних препаратів, інфузійної, дезінтоксикаційної терапії, пентоксифіліну, нікотинової кислоти та тренталу, реополіглюкіну, гепарину. Проводилося внутрішньовенне лазерне опромінення крові, аеротерапевтичні процедури, електрохімічна детоксикація організму, а також місцева обробка ран антисептиками, стимулюючими препаратами (діоксидин, офлоксацин, метилурацил). Починаючи з першого дня перебування в стаціонарі, хворі отримували сандостатин у дозі 100 мкг, тричі на добу, підшкірно, в сполученні з ліпоевою кислотою, у вигляді 0,5% розчину у дозі 2,0 мл внутрішньом'язово, двічі на добу, загальним курсом 10 - 15 діб. Завдяки такій тактиці лікування, визначалося покращення гормонального фону, що виражалося в стабілізації рівня панкреатичних гормонів, підвищенні концентрації соматостатину, зменшенні вмісту головного контринсулярного гормону глюкагону та ентероглюкагону. Також важливим був факт зменшення активності процесів перекисного окислення ліпідів, зменшення показників ступеню кетоацидозу (зменшення вмісту у сироватці крові піровиноградної кислоти, кетокислот). Відмічався більш легкий перебіг захворювання, прискорення загоювання трофічних виразок.

Приклад конкретного застосування способу:

Хвора М., 62 роки, знаходилася у клініці з приводу цукрового діабету I типу, середнього ступеню, що ускладнився розвитком діабетичної ангіопатії судин нижніх кінцівок. Внаслідок цього, після незначної травми в анамнезі, виникла трофічна виразка на латеральній поверхні лівої гомілки. Об'єктивно: стан хворої середнього ступеню тяжкості, при огляді виявляються трофічні порушення на шкірі гомілок та ступней у вигляді гіперкератозу, порушення пігментації, потоншення та сухість шкіри. Визначалися симптоми парестезії. Пальпаторно - пульсація судин на нижніх кінцівках дуже послаблена, пальці ступней холодні, нечутливі на дотик. За даними лабораторних досліджень встановлено, що рівень глюкози сироватки крові сягає 10,2 ммоль/л, рівень інсуліну складає 12,1 мкОд/мл, глюкагону - 19,8 пг/мл. Вміст сечовини у сироватці крові складає 7,65 ммоль/л, креатиніну - 185,2 мкмоль/л. Концентрація піровиноградної кислоти складала 118,2 мкмоль/л, бета-оксибутирату - 2,06 ммоль/л. Концентрація соматостатину складала 12,0 пг/мл. Хворій була призначена наступна схема лікування. Місцеве проводилося обробка трофічної виразки за допомогою діоксидину, з метою видалення нежиттєздатних тканин проводили два рази охайну некректомію. Застосовували ферментну мазь (Іруксол). Коли виразка очистилася від некротичних тканин, застосовували метилурацилову мазь. Медикаментозна терапія містила в собі простий інсулін у сумарній дозі 18 ОД на добу, лінкоміцин, у дозі 0,25г тричі на добу, внутрішньовенне вводили реополіглюкін, трентал, пентоксифілін, папаверин, нікотинову кислоту, новокан, аналгін, дімедрол. Також призначений короткий курс гепарину у дозі 5000 ОД. Перорально хвора отримувала вітамін Е у дозі 100 мг на добу. Згідно з винаходом, у комплекс

лікувальних заходів були включені сандостатин у дозі 100мкг, тричі на добу, підшкірно, в сполученні з піпоевою кислотою, у вигляді 0,5% розчину у дозі 2,0мл внутрішньом'язово, двічі на добу, загальним курсом 10 - 15 діб. Завдяки такій тактиці лікування, визначено зменшення у сироватці крові вмісту глюкагону до 16,8пг/мл, ріст рівня інсуліну до 15,8 мкОд/мл, рівень глюкози сироватки крові стабілізувався на рівні 6,8 ммоль/л. Рівні сечовини та креатинину зменшилися до 4,66 ммоль/л та 117,8 мкмоль/л - відповідно. Концентрація піровиноградної кислоти зменшилася до 90,5 мкмоль/л, бета-оксибутирату - до 1,85 ммоль/л. Рівень ендогенного соматостатину підвищився до 20,5 пг/мл. Одночасно спостерігалось прискорення очищення трофічної виразки від некротичних тканин та розвиток грануляцій, зникли явища парестезій на нижніх кінцівках, покращилося самопочуття хворого.

У порівнянні з прототипом, запропонований спосіб надає можливість зменшити явища ендотоксикозу за рахунок зменшення рівню інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів. Корегувалися специфічні патогенетичні нейроендокрині

порушення що сприяло стабілізації рівнів інсуліну, глюкагону та соматостатину. Все це позитивно впливає на функціональний стан підшлункової залози, оказує мембраностабілізуючий ефект на клітині APUD-системи, що у своєму кінцевому результаті сприяє покращенню самопочуття хворих, продовженню тривалості фази ремісії, скороченню строку лікування хворих у стаціонарі.

Література

- 1 Балаболкин М. И. Сахарный диабет – М Медицина 1994 – 384 с
- 2 Мартов Ю. Б., Подолинский С. Г. Лечение больных сахарным диабетом с ангиопатиями и гнойно-некротическими осложнениями // Здоровоохранение Белоруси - 1994 - № 11 - С 37 – 40
- 3 Геншин С. М., Трушецкий М. М. Порушення гомеостазу в патогенезі діабетичної ангіопатії // Лікувальна справа - 1996 - № 1 - 2 - С 42 – 43
- 4 Золотов Г. К., Дудко В. А. и др. Патологическая и клиническая оценка эффективности далагина при лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей // Кардиология - 1990 - № 7 - С 77 – 80

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)

вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна

(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»

вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна

(044) 216 – 32 – 71