



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59102 (13) A  
(51) 7 A61B10/00, A61K31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ  
ВЛАСНИКА  
ПАТЕНТУ

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ МІЛДРОНАТОМ

1

2

(21) 2003010518

(22) 21 01 2003

(24) 15 08 2003

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Білоус Ірина Іванівна

(73) БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКА-  
ДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УК-  
РАЇНИ

(57) Спосіб лікування діабетичної полінейропатії шляхом призначення базисного лікування, який відрізняється тим, що додатково у комплекс лікування включають мідронат 10% - 5мл внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж двох тижнів

Винахід належить до галузі медицини, а саме до неврології та ендокринології та може бути використаний для лікування ускладнень цукрового діабету

Цукровий діабет залишається однією з найскладніших медико-соціальних проблем. За даними ВООЗ, поширеність діабету у світі серед людей у віці 20 років і більше у 1995р становила 4,0% і зростає до 5,4% у 2025р. Відмічається вищий відсоток захворюваності у розвинутих країнах порівняно з тими, що розвиваються. Число дорослих хворих на діабет із 135млн у 1995р збільшиться до 300млн у 2025р. Передбачається епідемічний характер поширення діабету у світі в першій чверті XXI століття. При цьому у 80-85% хворих діагностують інсуліннезалежний тип захворювання - цукровий діабет 2 типу. Відмітними ознаками цукрового діабету 2 типу є інсулінорезистентність, порушення функції В-клітин підшлункової залози, збільшення продукції ендогенної глюкози. Дотепер саме цукровий діабет 2 типу є головною причиною інвалідності і смертності як у розвинутих країнах, так і в країнах, які розвиваються, внаслідок тривалих метаболічних порушень, що несприятливо впливають на нервову систему, тканини і органи. Одним з найчастіших ускладнень цукрового діабету є діабетична полінейропатія. Вона погіршує якість життя хворих, призводить до інвалідності пацієнтів працездатного віку внаслідок формування синдрому діабетичної стопи, а при наявності вегетативних порушень погіршується прогноз щодо тривалості життя хворого. Відомо, що при наявності діабетичної полінейропатії в 1,7 разів збільшується ризик ампутації кінцівки, в 12 разів - ризик розвитку деформації стопи та в 39 разів -

ризик розвитку виразки стоп. Значна розповсюдженість діабетичної полінейропатії, в тому числі одного з найважливіших її проявів - синдрому діабетичної стопи, обумовлює важливість цієї патології як з практичної, так і з теоретичної точки зору.

Механізми, які лежать в основі розвитку діабетичної полінейропатії, до кінця не вивчені, однак встановлено, що велику роль відіграє оксидантний стрес та порушення метаболізму ω-жирних кислот, відповідно корекція цих патогенетичних ланцюгів повинна займати центральне місце у лікуванні та профілактиці діабетичної полінейропатії. Активність власної антиоксидантної системи організму при цукровому діабеті знижена, що, можливо, пов'язане з генетичними факторами. Це призводить до порушення балансу анти- та прооксидантних систем на користь останніх. Оксидантний стрес посилюється при цукровому діабеті, що супроводжується активацією вільнорадикального окиснення, порушенням структурно-функціонального стану мікросудин і сприяє розвитку гіпоксії.

Тому актуальною є розробка ефективних методів лікування цієї патології з урахуванням використання антиоксидантних препаратів.

Прототипом винаходу є спосіб базисного лікування хворих з діабетичною полінейропатією [Клиническая эндокринология. Руководство /под ред. Старковой Н.Т. - СПб. Питер, 2002 - 576с.], яке включає дієту №9, гіпоглікемічні засоби, таблетовані цукрознижуючі препарати або інсулінотерапію, препарати для покращання мікроциркуляції (пентоксифілін), кокарбоксілаза, вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>. Недоліком прототипу є те, що в базисному лікуванні не враховується використання антиокси-

(19) UA (11) 59102 (13) A

дантних препаратів, які діють на одну з основних ланок патогенезу діабетичної полінейропатії, а саме на процеси пероксидного окиснення ліпідів

Діабетична полінейропатія погано піддається лікуванню, а наявні антиоксидантні лікарські препарати закордонного виробництва є малодоступними для загалу хворих. Звідси витікає актуальність теми - пошук лікарських засобів з антиоксидантними властивостями в комплексному лікуванні цієї патології.

У зв'язку з цим нами пропонується використання мілдронату в комплексному лікуванні хворих з діабетичною полінейропатією.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення базисного лікування хворих з діабетичною полінейропатією з використанням мілдронату для забезпечення патогенетичного лікування з урахуванням теорії етіопатогенезу.

Поставлена задача вирішується наступним чином: в способі лікування діабетичної полінейропатії шляхом призначення базисного лікування згідно винаходу додатково у комплекс лікування включають мілдронат 10% - 5мл внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж двох тижнів.

Спільними ознаками винаходу та прототипу є призначення базисного лікування.

Відмінністю винаходу від прототипу є те, що у базисне лікування додатково включається мілдронат 10% - 5мл внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж двох тижнів.

Таблиця 1

Порівняння ознак прототипу та винаходу		
Ознака	Винахід (додаткове призначення мілдронату)	Прототип (базисне лікування)
Клінічна ефективність	виражена	помірна
Вплив на вібраційну чутливість	помірний	незначний
Вплив на процеси пероксидного окиснення ліпідів	виражений	незначний
Покращення нервової провідності	помірне	незначне

Винахід здійснюється наступним чином: хворому, у якого виявлена діабетична полінейропатія, призначають базисне лікування, в яке додатково включається мілдронат 10% - 5мл внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж двох тижнів.

Наш винахід ґрунтується на наступних теоретичних припущеннях: мілдронат, 3-(2,2,2-триметилгідразиній)пропіонат, структурний аналог природного метаболіту  $\gamma$ -бутиробетайна, який забезпечує захист серця в умовах гіпоксії та ішемії. Під впливом мілдронату окиснення жирних кислот переходить на більш ефективний шлях, який веде до зниження вмісту продуктів пероксидного окиснення і зменшення пошкодження клітинних мембран. Крім того, відмічається значне зниження метаболічного ацидозу під впливом мілдронату, чому сприяють також покращення мікроциркуляції, збільшення транспорту кисню та усунення гіпоксії. Мілдронат здійснює виражений антиацидотичний та антиоксидантний ефекти при моделюванні цереброваскулярних порушень, гальмує карнітин-залежне окиснення вільних жирних кислот і тим самим викликає оптимізацію альтернативних шляхів енергопродукції (гліколіз, цикл Кребса в ішемізованих тканинах) (Волков В.И. і др., 2001).

Приклад практичного використання способу

Нами проведено комплексне клініко-інструментальне та біохімічне дослідження 56 хворих на цукровий діабет II типу з діабетичною полінейропатією, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері. Серед хворих було 21 жінка та 35 чоловіків, вік хворих складав від 35 до 65 років. Цукровий діабет середнього ступеню важкості спостерігався у 53 хворих, у 3 хворих - важкий. 10 хворих знаходились в стані компенсації захворювання, 46 - в стані субкомпенсації.

Пацієнти були розподілені на 2 групи.

I група - пацієнти, які отримували базисну терапію (25 хворих).

II група - пацієнти, які на фоні базисного лікування отримували антиоксидантний препарат мілдронат 10% - 5мл внутрішньовенно 1 раз на добу впродовж двох тижнів (31 хворий). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

З метою об'єктивної оцінки скарг та клінічного стану хворих ми застосовували шкалу ДПН (таблиця 2).

Таблиця 2

Шкала ДПН

Прояви хвороби	Бали		
	0	1	2
Біль	Відсутній	Помірний	Виразений
Пекучість	Відсутня	Помірна	Виражена
Оніміння	Відсутнє	Помірне	Виражене
Парестезії	Відсутні	Помірні	Виражені
Чутливість			
вібраційна	Норма	Знижена	Відсутня
тактильна	Норма	Знижена	Відсутня

## Шкала ДПН

Прояви хвороби	Бали		
	0	1	2
температурна	Норма	Знижена	Відсутня
больова	Норма	Знижена	Відсутня
Ахілові рефлекс	Норма	Знижені	Відсутні
Ходьба на носках	Норма	Утруднена	Неможлива

При бальній оцінці скарг та клінічного стану хворих до та після проведеного лікування виявлено, що у хворих I групи кількість балів до лікування становила  $10,51 \pm 0,78$ . Після базисного лікування кількість балів склала  $7,37 \pm 0,86$  ( $p < 0,05$ ). Серед пацієнтів II групи сума балів була  $10,45 \pm 1,21$ . Після додаткового призначення мілдронату кількість балів зменшилась до  $5,44 \pm 0,96$  ( $p < 0,05$ ), ( $p_1 > 0,05$ ).

Таким чином, оцінюючи клінічну картину хворих з діабетичною полінейропатією, відмічався вірогідний позитивний ефект після призначення мілдронату, порівняно з базисним лікуванням.

Характерним симптомом ДПН є порушення вібраційної чутливості, для дослідження якої ми використовували камертон 128Гц, який прикладали

на симетричні місця в проекції кісткових виступів та вимірювали час відчуття вібрації. Через індивідуальні анатомічні особливості хворих за об'єктивну ознаку порушення вібраційної чутливості ми приймали різке зменшення тривалості сприйняття тремтіння камертону в дистальних відділах рук та ніг порівнянне з проксимальними. Аналізуючи вплив проведеного лікування на стан вібраційної чутливості виявлено незначне покращення після базисного лікування. У пацієнтів, які додатково отримували мілдронат відмічалось вірогідне збільшення показника вібраційної чутливості у хворих з діабетичною полінейропатією. Показники вібраційної чутливості наведені в табл 3.

Таблиця 3

Показники вібраційної чутливості в дистальних відділах стоп та рук у хворих з діабетичною нейропатією

Вібраційна чутливість	Контроль на група	Долікування	I група (базисне лікування)	II група (додаткове призначення мілдронату)
На стопах	$13,48 \pm 0,56$	$6,20 \pm 0,93$ ( $p < 0,05$ )	$8,20 \pm 0,56$ ( $p_1 < 0,05$ )	$9,92 \pm 0,74$ ( $p_1 < 0,05$ ) ( $p_2 < 0,05$ )
На руках	$14,56 \pm 0,96$	$10,96 \pm 0,57$ ( $p < 0,05$ )	$11,66 \pm 0,48$ ( $p_1 < 0,05$ )	$13,55 \pm 0,72$ ( $p_1 < 0,05$ ) ( $p_2 < 0,05$ )

Примітка: р - вірогідність порівняно з контрольною групою  
 $p_1$  - вірогідність порівняно з хворими до лікування  
 $p_2$  - вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування

Усім хворим проводилось біохімічне дослідження стану пероксидного окиснення ліпідів та білків, а також антиоксидантної системи крові.

При застосуванні мілдронату в комплексному лікуванні хворих з діабетичною полінейропатією виявлено пригнічення процесів пероксидного окиснення ліпідів крові та підвищення активності захисних антиоксидантних систем.

При проведенні стимуляційної електронеуро-

міографії відмічено вірогідне збільшення швидкості розповсюдження збудження та амплітуди М-відповіді під впливом мілдронату у хворих з діабетичною полінейропатією.

Таким чином, проведене дослідження дозволило нам обґрунтувати і запропонувати використання мілдронату в комплексному лікуванні хворих з діабетичною полінейропатією.