

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

Проблема цукрового діабету в Україні дуже серйозна. За останні 10 років поширеність цукрового діабету в Україні збільшилась більш ніж у 1,5 рази, а летальність - у 2. Економічні і соціальні збитки, обумовлені цим захворюванням, величезні через його поширеність та інвалідизуючі наслідки. Це і стало приводом для розробки національної програми по цукровому діабету, схваленої Президентом України. Значна розповсюдженість одного з найчастіших ускладнень цукрового діабету - діабетичної полінейропатії, яка лежить в основі синдрому діабетичної стопи, обумовлює актуальність 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. Зважаючи на важливу роль, яку відіграє пероксидне окиснення ліпідів в патогенезі діабетичної полінейропатії, не викликає сумнівів необхідність вивчення впливу лікарських препаратів антиоксидантної дії на ці процеси, а також пошуку нових засобів, які б не тільки володіли антиоксидантними властивостями, а й мали ряд інших позитивних ефектів.

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 діету №9, гіпоглікемічні засоби: таблетовані цукрознижуючі препарати або інсулінотерапію, препарати для покращання мікроциркуляції (пентоксифілін), кокарбоксілазу, вітаміни В₁, В₆, В₁₂. Недоліком прототипу є те, що в базисному лікуванні не враховується використання антиоксидантних 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.

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

В основу винаходу поставлена задача удосконалення лікування хворих на діабетичну полінейропатію з використанням мілдронату та тіотриазоліну 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 внутрішньовенне 1 раз на добу та тіотриазолін 2,5% по 2мл внутрішньом'язево 2 рази 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 внутрішньовенне 1 раз на добу впродовж двох тижнів та тіотриазолін 2,5% по 2мл внутрішньом'язево 2 рази на добу впродовж двох тижнів.

Таблиця 1

Порівняння ознак прототипу та винаходу

Ознака	Винахід(додаткове призначення мілдронату та тіотриазоліну)	Прототип(базисне лікування)
Клінічний ефект	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 внутрішньовенне 1 раз на добу та тіотриазолін 2,5% по 2мл внутрішньом'язево 2 рази на добу впродовж двох тижнів.

Винахід ґрунтується на наступних теоретичних припущеннях: мілдронат, 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонат, структурний аналог природного метаболіту ^γ-бутиробетаїна, 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 окислення вільних жирних кислот і тим самим викликає оптимізацію альтернативних шляхів енергопродукції (гліколіз, цикл Кребса в ішемізованих тканинах) (Волков В.И. и др., 2001).

З іншого боку - тіотриазолін-морфоліній-3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат - оригінальний вітчизняний препарат, синтезований в 1982 році на кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького медичного інституту під керівництвом професора І.А.Мазура і затверджений Фармакологічним комітетом МОЗ України 20 травня 1994 року для використання в клінічній практиці при лікуванні ішемічної хвороби серця та гепатитів. Встановлено, що його основний фармакологічний ефект обумовлений протиішемічними, антиоксидантними, мембраностабілізуючими та імунологічними властивостями. Доведена здатність тіотриазоліну зменшувати концентрацію різних продуктів перекисного окиснення ліпідів - малонового діальдегіду, гідропероксидів. На експериментальній моделі гострої ішемії головного мозку доказана наявність у препараті антиоксидантних властивостей. Антиоксидантна активність тіотриазоліну реалізується шляхом взаємодії електронної хмари п'ятичленного циклу з вільними радикалами та утворення неактивних продуктів. Поряд з вираженими антирадикальними властивостями тіотриазоліну, є дані про його здатність модифікувати активність ферментів антиоксидантного захисту організму. Доказана значна реактивація антирадикальних (супероксиддисмутази, каталази) і перекисних (глутатіонпероксидази) ферментів при використанні тіотриазоліну.

Приклад практичного використання способу.

Нами було обстежено 77 хворих на цукровий діабет II типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному клінічному ендокринологічному диспансері. Серед хворих було 36 жінок та 41 чоловік, вік хворих складав від 42 до 63 років. Усі хворі були розподілені на 4 групи:

I гр. - хворі, які отримували базисну терапію;

II гр. - хворі, які на фоні базисного лікування отримували мілдронат 10% - 5мл внутрішньовенне 1 раз на добу впродовж двох тижнів (20 хворих);

III гр. - хворі, які на фоні базисного лікування отримували тіотриазолін 2,5% - 2мл внутрішньом'язево 1 раз на добу впродовж двох тижнів (18 хворих);

IV гр. - хворі, які на фоні базисного лікування отримували мілдронат 10% - 5мл внутрішньовенне 1 раз на добу та тіотриазолін 2,5% - 2мл внутрішньом'язево 1 раз на добу впродовж двох тижнів (22 хворих);

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. З метою об'єктивної оцінки скарг та клінічного стану хворих ми застосовували шкалу ДПН (таблиця 1).

Таблиця 1

Шкала діабетичної полінейропатії

Прояви хвороби	Бали		
	0	1	2
Біль	Відсутній	Помірний	Виражений
Пекучість	Відсутня	Помірна	Виражена
Оніміння	Відсутнє	Помірне	Виражене
Парестезії	Відсутні	Помірні	Виражені
Чутливість вібраційна	Норма	Знижена	Відсутня
тактильна	Норма	Знижена	Відсутня
температурна	Норма	Знижена	Відсутня
больова	Норма	Знижена	Відсутня
Ахілові рефлекс	Норма	Знижені	Відсутні
Ходьба на носках	Норма	Утруднена	Неможлива

При сумарній 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 $5,21 \pm 0,51$ ($p < 0,05$), ($p_1 < 0,05$). В III групі кількість балів становила $10,38 \pm 0,94$. Після додаткового призначення тіотриазоліну сума балів склала $5,44 \pm 0,88$ ($p < 0,05$), ($p_1 > 0,05$). У хворих, які на фоні базисного лікування отримували додатково мілдронат та тіотриазолін, кількість балів до лікування була $10,23 \pm 0,97$, після лікування $4,86 \pm 0,81$ ($p < 0,05$), ($p_1 < 0,05$).

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

Характерним симптомом діабетичної полінейропатії 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 та тіотриазолін відмічалось вірогідне збільшення показника вібраційної чутливості у хворих з діабетичною полінейропатією.

При дослідженні вібраційної чутливості на стопах виявлено зниження часу відчуття вібрації в середньому на 53,9% порівняно з контрольною групою. Після базисного лікування показник вібраційної чутливості збільшився на 32,1%. У пацієнтів, які додатково отримували мілдронат (МД) показник вібраційної чутливості на стопах збільшився на 59,7%, у хворих, які додатково на фоні базисного лікування приймали тіотриазолін (ТТЗ) - на 58,4%. У пацієнтів, які одночасно отримували мілдронат та тіотриазолін - на 76,2%.

При вимірюванні часу відчуття вібрації в дистальних відділах рук у хворих на діабетичну полінейропатію (ДПН) час відчуття вібрації був знижений на 24,7% порівняно з контрольною групою. Після базисного лікування показник вібраційної чутливості збільшився на 6,4%, у пацієнтів, які додатково отримували мілдронат - на 23,6%, а тіотриазолін - на 19,6%. У хворих, які додатково на фоні базисного лікування приймали мілдронат та тіотриазолін час відчуття вібрації збільшився на 29,5%. Таким чином, найкращий ефект спостерігався при одночасному призначенні на фоні базисного лікування мілдронату та тіотриазоліну.

Дослідження функціонального стану периферичних нервів проводили методом стимуляційної електронейроміографії на апараті Нейро-МПВ. Вимірювали швидкість проведення збудження руховими волокнами n. medianus; n. tibialis у хворих на діабетичну полінейропатію до та після проведеного лікування.

Дані показників швидкості проведення збудження руховими волокнами n. medianus (m. abductor pollicis brevis) наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Динаміка швидкості проведення збудження руховими волокнами 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				
Хворі на ДПН	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)

Примітка: p - вірогідність порівняно з контрольною групою

p₁ - вірогідність порівняно з хворими до лікування

p₂ - вірогідність порівняно з хворими після базисного лікування

Аналізуючи показники стимуляційної електронейроміографії після проведеного лікування, виявлено, що у хворих на діабетичну полінейропатію відмічалось збільшення швидкості проведення збудження після базисного лікування на 1,5% (p₁>0,05); після додаткового призначення мілдронату на 7,7% (p₂<0,05); тіотриазоліну - на 8,3% (p₂<0,05), мілдронату та тіотриазоліну - на 11,2% (p₂<0,05).

Дані показників швидкості проведення збудження руховими волокнами n. tibialis (m. abductor hallucis) наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Динаміка швидкості проведення збудження руховими волокнами n. 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				
Хворі на ДПН	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)

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, виявлено збільшення швидкості проведення збудження після базисного лікування на 4,5% (p>0,05); після додаткового призначення мілдронату на

16,5% ($p < 0,05$); ТТЗ - на 13,9% ($p < 0,05$). У пацієнтів, які додатково отримували мілдронат та тіотриазолін швидкість проведення збудження вірогідно збільшилась на 19,9%.

Таким чином, аналізуючи показники стимуляційної електронейроміографії, найкращий вплив на швидкість проведення збудження виявлено при одночасному призначенні на фоні базисного лікування мілдронату та тіотриазоліну, що свідчить про покращення функції периферичних нервів.

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

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

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