

УДК 616.379-008.64-06-09;616.833:616.839-09-08

Паньків В.І.

*Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України*

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ НУКЛЕО ЦМФ ФОРТЕ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична полінейропатія, лікування

Вступ

Основну проблему діабетології, як медичну, так і соціальну, становлять пізні ускладнення цукрового діабету (ЦД). Діабетична полінейропатія (ДПН) вважається найчастішим ускладненням ЦД, її частота зростає з віком і тривалістю захворювання. ДПН розвивається внаслідок ураження ендоневральних судин, що підтверджується наявністю взаємозв'язку між товщиною базальної мембрани цих судин і щільністю нервових волокон в периферичному нерві при ЦД [1]. Однак на сьогодні в арсеналі лікарів небагато активних компонентів, які б діяли на рівні периферичних нервів і сприяли їхній фізіологічній регенерації [2]. Тому застосування фізіологічних піримідинових нуклеотидів можна вважати новим підходом в лікуванні периферичних нейропатій.

Експериментальні дослідження засвідчили чітке підвищення потреби в піримідинових нуклеотидах при ураженнях периферичних нервів [2, 3], а також той факт, що застосування нуклеотидів уридину монофосфату і цитидину монофосфату значно пришвидшує регенерацію нервових шляхів після травматичного руйнування тканини [5, 6]. Встановлено, що застосування піримідинових нуклеотидів впливає на синтез нуклеїнової кислоти і мієлінових оболонки, а також на метаболічні шляхи, які продукують енергію [4]. Нервові клітини не здатні синтезувати ці нуклеотиди, оскільки для них не вистачає відповідних запасів ферментів [1].

Мета дослідження – оцінка ефективності препарату Нуклео ЦМФ Форте, який містить активні складові цитидин монофосфат і уридин монофосфат, за змінами симптоматики і клінічних проявів у хворих на цукровий діабет з діабетичною полінейропатією.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 52 хворих на ЦД з наявністю ДПН. Діагноз ДПН виставляли на підставі даних анамнезу, клінічного та електронейроміографічного обстежень. Середній вік обстежених у загальній групі становив $57,05 \pm 0,98$ років; середня тривалість ЦД - $10,92 \pm 0,76$ років, середня тривалість ДПН — $6,35 \pm 0,63$ років. Співвідношення чоловіків і жінок було 16 (31%) : 36 (69%). До групи дослідження не входили пацієнти віком понад 65 років, з наявністю супутньої серцевої, печінкової або ниркової недостатності, злоякісних або доброякісних пухлин, переломів кісток, бурситу, теносиновіту, ревматоїдного артриту, псоріазу, системного червоного вовчака, подагри, амілоїдозу, хондрокальцинозу, алкоголізму, гіповітамінозу В, наявністю ран з пошкодженням нервів, а також з алергією на будь-який компонент препарату.

Під час лікування уникали призначення таких препаратів: анальгетики, кортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби, оскільки вони можуть впливати на результати терапії препаратом Нуклео ЦМФ Форте.

Всі пацієнти були поділені на дві групи. Першу (основну) групу сформували 42 хворих, яким було призначено Нуклео ЦМФ Форте у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій, 1 раз на день, протягом 10 днів. Впродовж подальших 14 днів цей препарат призначали в капсулах (по 2 капсули двічі на день).

До контрольної групи увійшло 10 хворих на ЦД з наявністю ДПН, які не отримували лікування препаратом Нуклео ЦМФ Форте. Клінічне обстеження пацієнтів здійснювали до початку лікування, а також на 7, 14, 24 день. Визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), показників ліпідного обміну,

електроміографію (ЕМГ) - до лікування і на 24-ий день. Два пацієнти з основної групи вибули в процесі дослідження, тому остаточний аналіз здійснено на результатах обстеження 40 хворих. Загальна характеристика хворих на ЦД наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Характеристика груп обстежених	Основна група (n=40)	Контрольна група (n=10)
Стать (чол./жін.)	11/29	4/6
Вік (роки)	57,17±0,98	57,60±3,03*
Тривалість ЦД (роки)	11,45±0,91	9,88±1,18*
Тривалість ДПН (роки)	6,32±0,28	6,77±0,46*

Примітка: * $p > 0,05$ порівняно з першою групою

Визначення порогів вібраційної чутливості проводили за допомогою камертона 3128 (фірми «Boehringer Mannheim», Німеччина) у трьох стандартних точках рук і ніг. Визначення порогів тактильної чутливості проводили за допомогою приладу «Tactile circumferencial discriminator» (фірми «Wyetch-Ayerst International Inc.», Німеччина) у двох стандартних точках рук і ніг. Визначення порогів температурної чутливості проводилося за допомогою приладу «TIP-THERM» (фірми «Neue Medizintechnik GmbH», Німеччина) у стандартних точках рук і ніг. Визначення порогів больової чутливості здійснювали голкою білатерально на стегнах, гомілкках, стопах, плечах, передпліччях, кистях.

Сухожильні рефлексії (карпорадіальний, біцепс-, трицепс-, колінний, ахіллесів) визначали білатерально за допомогою неврологічного молоточка і розцінювали як: 0 — нормальний, 1 — знижений, 2 — грубо знижений, 3 — відсутній. Час, прийнятий за норму, дорівнював 1 секунд. Подовженим вважався час рефлексу від 1,5 до 2 секунд, грубо подовженим — понад 2 секунди. Оцінку результатів здійснювали за шкалою рахунку ДПН, максимальна виразність ДПН за цією шкалою відповідала 26 балам.

Реєстрацію показників електроміографії (ЕМГ) здійснювали за допомогою «Нейроелектроміографа - 2», фірми «МВН» (Москва); за стандартними методиками тестували функцію рухових волокон серединного і малогомілкового нервів (n.medianus, n. peroneus) і чутливих волокон серединного та литкового нервів (n.medianus, n. suralis). Вивчення провідної функції сенсорних нервів проводили на підставі аналізу нейрограми, моторних нервів — на підставі аналізу міограми. За норму вважалася амплітуда моторної відповіді для малогомілкового нерва і для серединного нерва (рухові волокна) > 3,5 мкВ, амплітуда сенсорної відповіді литкового

нерва > 5 мкВ, серединного нерва (чутливі волокна) > 10 мкВ.; швидкість поширення збудження (ШПЗ) малогомілкового нерва > 40 м/с, ШПЗ серединного (руховий) на передпліччі, плечі, до крапки Ерба > 50 м/с, ШПЗ литкового нерва > 40 м/с, ШПЗ серединного (чутливого) нерва на долоні > 44 м/с, на передпліччі і плечі > 50 м/с; резидуальна латентність (РЛ) для серединного нерва < 2,5 мс, малогомілкового нерва < 3 мс.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на комп'ютері з використанням програмного забезпечення Windows 98, MS Excel 2000. Обчислювали параметри: М — середня арифметична, т — середня похибка величини, а — середньоквадратичне відхилення. При порівнянні двох величин обчислювали Г-критерії вірогідності Стьюдента і ступінь ймовірності Р. Статистична обробка малих вибірок проводилася із застосуванням непараметричних статистичних методів — χ^2 критерій для аналізу парних порівнянь. Відмінності між показниками вважали достовірними, якщо $P < 0,05$; $P < 0,01$; $P < 0,001$. Кореляційний аналіз для визначення наявності взаємозв'язку різних ознак проводили з обчисленням коефіцієнта кореляції r.

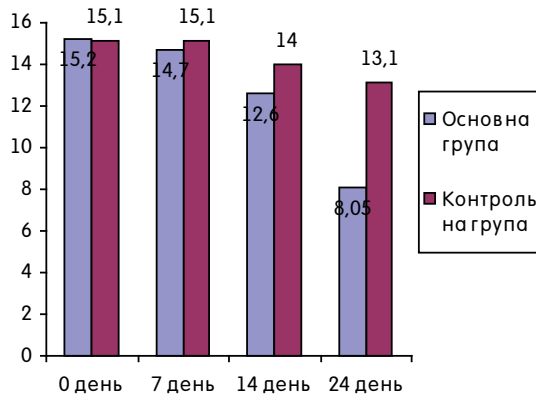
Результати дослідження та їх обговорення

Аналіз клінічної картини ДПН засвідчив, що найчастіше серед суб'єктивних порушень відзначались парестезії і больовий синдром різної локалізації і ступеня виразності з характерною локалізацією в симетричних ділянках кінцівок. Скарги на біль відзначали 28 (56%) осіб. 16 (32%) хворих біль турбував протягом дня, у трьох (6%) біль посилювався під час ходьби, у 9 (18%) - в спокої, особливо вночі. У 41 (82%) пацієнта спостерігались парестезії, які виявлялися відчуттям «повзання мурашок», поколювання, оніміння.

Частіше парестезії локалізувались в симетричних ділянках стоп. У 23 (46%) осіб відзначались тонічні судоми з локалізацією в литкових м'язах. У 19 (38%) хворих були скарги на відчуття жару в стопах, особливо в спокої і в нічний час. У 47 (94%) осіб відзначалося зниження сухожильних або периостальних рефлексів, найчастіше спостерігали зниження ахіллесового рефлексу (у 44 хворих).

На тлі терапії в групі пацієнтів, які отримували Нуклео ЦМФ Форте, відбулося достовірне поліпшення клінічної симптоматики вже через 14 днів лікування. Рахунок ДПН за шкалою оцінки зменшився майже вдвічі. На 24-ий день спостереження (після перорального прийому препарату) відбулося подальше поліпшення клінічної симптоматики в основній гру-

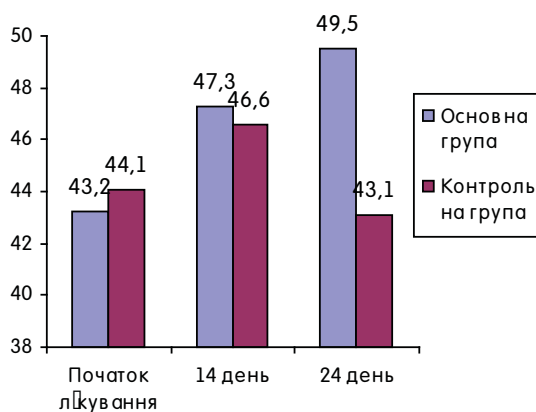
пі, рахунок ДПН за шкалою зменшився більш, ніж вдвічі. Серед хворих контрольної групи таких змін не відзначено, хоча і спостерігалася незначна тенденція до зменшення рахунку ДПН (діагр.1).



Діагр. 1. Динаміка рахунку діабетичної полінейропатії за шкалою оцінки.

Результати ЕМГ-дослідження засвідчили, що найбільш виражені зміни спостерігалися в дистальних відділах нервів. Характерною ознакою було поєднане ураження осьових циліндрів і мієлінових оболонки, що виявлялося зниженням ШПЗ та амплітуди моторної відповіді.

При аналізі впливу Нуклео ЦМФ Форте на різні ділянки нерва встановлено достовірне поліпшення ШПЗ по чутливих волокнах серединного нерва на долоні (діагр.2).



Діагр.2. Динаміка швидкості поширення збудження (м/с) по чутливих волокнах серединного нерва на долоні в основній і контрольній групах.

В інших випадках відзначалася тенденція до поліпшення параметрів нервів за даними ЕМГ в основній групі, однак ці результати не були достовірними. Нами здійснено аналіз дії Нуклео ЦМФ Форте серед хворих з початково зниженими і нормальними

параметрами ЕМГ і встановлено, що препарат не впливав на незмінені параметри нерва. На тлі лікування препаратом Нуклео ЦМФ Форте достовірно поліпшувалися початково знижена амплітуда моторної відповіді серединного нерва вже впродовж 14 днів, позитивна динаміка спостерігалася і через 24 дні лікування. У хворих основної групи відзначено достовірне підвищення сенсорного потенціалу литкового та серединного нерва, при цьому збільшення потенціалу дії литкового нерва наставало вже на 14-ий день лікування.

На тлі лікування препаратом Нуклео ЦМФ Форте достовірно збільшилася ШПЗ по рухових волокнах серединного нерва на передпліччі вже на 14-ий день (від 45,5 м/с до 50,6 м/с) і в точці Ерба на 24-ий день лікування (51,5 м/с до 58,5 м/с). ШПЗ по чутливих волокнах серединного нерва на долоні достовірно збільшилася на 24-ий день в групі з початково зниженими параметрами (від 28,2 м/с до 41,8 м/с).

Для вивчення провідності по найбільш дистальних ділянках рухових нервів здійснено аналіз резидуальної латентності. Лікування препаратом Нуклео ЦМФ Форте достовірно знижувало вже на 14-ий день початково високу резидуальну латентність малогомілкового нерва до нормальних значень (від 3,5 м/с до 2,6 м/с).

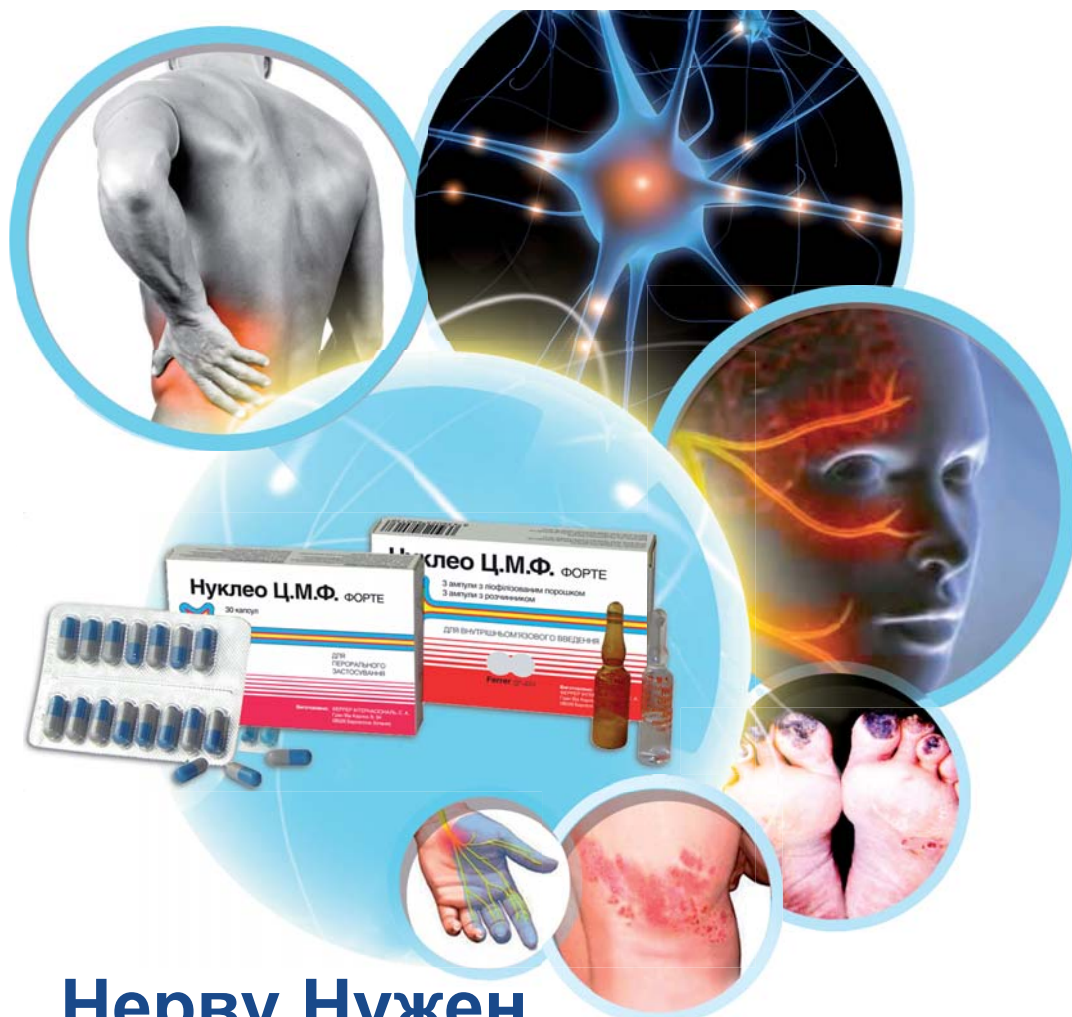
Впродовж дослідження у всіх пацієнтів зберігався стабільний рівень глікемії. У контрольній та основній (на тлі прийому препарату Нуклео ЦМФ Форте) групах не було відзначено змін рівня HbA1c. Під час дослідження дози цукрознижувальних медикаментів залишалися незмінними, що дозволило оцінити ефективність патогенетичної терапії ДПН.

Висновки:

1. На тлі патогенетичної терапії діабетичної полінейропатії препаратом Нуклео ЦМФ Форте у хворих на цукровий діабет можливий зворотний розвиток патологічного процесу за даними клінічного та електронейроміографічного обстеження.
2. Призначення препарату Нуклео ЦМФ Форте призводить до зменшення клінічних проявів діабетичної полінейропатії, поліпшення функції периферичних нервів (за даними ЕМГ).
3. Перевагою препарату Нуклео ЦМФ Форте є швидке (через 2 тижні) усунення суб'єктивних проявів діабетичної полінейропатії.
4. Внутрішньом'язове введення препарату Нуклео ЦМФ Форте з подальшим його пероральним прийомом за даними ЕМГ поліпшує функцію як чутливих, так і рухових периферичних нервів у хворих на ЦД.

Література

1. Аметов А.С., Казиханова С.А. Влияние антиоксидантной терапии на активацию протекторных систем у больных сахарным диабетом и диабетической полинейропатией // Клиническая фармакология и терапия. - 2003. - №12 (5). - С. 52-54.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. - М.: Медицина, 2005. — 512 с.
3. Cameron N.E., Cotter M.A. Potential therapeutic approaches to the treatment or prevention of diabetic neuropathy: evidence from experimental studies//Diabet.Med. – 1993. – Vol.10. -P.593-605.
4. Sjöberg J., Kanje M. Incorporation of 32P phosphate into nucleotides of the dorsal root ganglia of regenerating rat sciatic nerve// Brain.Res. – 1987. – Vol. 415. - P.270-274.
5. Victor N, Schafer H, Howak H. Arzneimittelforschung naach der Zulassung. – Bestandsaufnahme und Perspektiv Sprinder. – Berlin – Heidelberg – New York, 1991.
6. Watting B., Heydenreich F., Schalow G. et al. Nucleotide beschleunigen die Nerven regeneration//Z.Klin.Med. – 1991. – Vol.46. – P.1371-1373.



Нерву Нужен

Нуклео Ц.М.Ф.® *форте*

Предназначено для информирования медицинского и фармацевтического персонала