

УДК 616.379–008.64–06:616.833–022–031.14–085.214.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КСИМЕДОНА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Л.Р. Кадырова¹, А.А. Рогожин¹, Р.Х. Хафизьянова²

¹ Казанская государственная медицинская академия (420012, г. Казань, ул. Муштары, 11),

² Казанский государственный медицинский университет (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49)

Ключевые слова: сахарный диабет, электромиография, амплитуда М-ответа, скорость распространения возбуждения.

STUDY OF XYMEDONE THERAPEUTIC EFFICACY IN TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

L.R. Kadyrova¹, A.A. Rogozhin¹, B.C. Hafizyanova²

¹ Kazan State Medical Academy (11 Mushtari St. Kazan 420012 Russian Federation), ² Kazan State Medical University (49 Butlerov St. Kazan 420012 Russian Federation)

Background. Social and economic loss because of diabetic polyneuropathy are extremely high and this factor determines the importance of the research for the new pharmacological agents for diabetic polyneuropathy correction.

Methods. Been provided prospective, randomized, controlled clinical trial of the "Xymedone" efficacy as the part of the baseline therapy for polyneuropathy in more than 97 patients with diabetes mellitus.

Results. The significant reduction of diabetic polyneuropathy symptoms severity in patients been taking Xymedone, in comparing with the effect of baseline therapy.

Conclusions. Xymedone normalizes the nerve conduction velocity, increases the pain threshold and corrects vibration sensitivity in patients with diabetes mellitus.

Keywords: diabetes, electromyography, M-response amplitude, nerve conduction velocity.

Pacific Medical Journal, 2014, No. 4, p. 91–93.

Диабетическая полиневропатия (ДПН) является широко распространенным осложнением сахарного диабета (СД). ДПН на момент установления диагноза у больных СД выявляются в 8 % случаев, через 20 лет болезни она регистрируются более чем у 40 %, а через 25 лет – примерно у 50 % пациентов [1, 9, 10]. Социально-экономические потери, связанные с ДПН, чрезвычайно высоки, что предопределяет актуальность поиска новых фармакологических средств с высокой терапевтической эффективностью и низкой токсичностью для ее коррекции [12, 13]. Одним из перспективных классов химических соединений здесь являются производные пиримидинового ряда, усиливающие регенераторные процессы, которые обладают иммунокорректирующими свойствами и не проявляют побочных эффектов, в частности, новый отечественный препарат «Ксимедон» [6, 8, 11]. «Ксимедон» синтезирован в институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КФАН СССР, разрешен Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР к промышленному производству и применению в медицинской практике как лекарственное средство для лечения глубоких и

обширных ожогов и выпускается в таблетках по 0,25 г КПФХО «Татхимфармпрепараты». Оценка терапевтической эффективности этого препарата у больных с диабетической невропатией является актуальной, так как экспериментальные исследования, проведенные в последние десятилетия на кафедре фармакологии и гистологии Казанского государственного медицинского университета, обосновали возможность клинического анализа эффективности ксимедона в качестве средства, способного корригировать функцию периферических нервов.

Материал и методы. Проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование было проведено на базе отделения неврологии специализированного учреждения. Критериями включения в исследование был СД с проявлениями ДПН [14]. Критериями исключения стали тяжелая форма невропатии (атрофия мышц, парезы), демиелинизирующие заболевания, острая сосудистая патология, макроангиопатия нижних конечностей, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистых и онкологических). В исследование включены 97 пациентов: 42 мужчины и 55 женщин, средний возраст – 47,7±3,0 года. СД 1 типа страдало 38, СД 2 типа – 59 человек. С помощью процедуры рандомизации они были разделены на две группы, репрезентативные по полу, возрасту, типу, длительности и тяжести диабета и степени выраженности ДПН (табл. 1).

Все больные находились на учете у врача-эндокринолога и для коррекции сахарного диабета получали рациональную фармакотерапию [2, 7, 9]. В состав базисного лечения ДПН назначались витамины тиамин (В₁) и пиридоксин (В₆), а также для улучшения микроциркуляции – пентоксифиллин. У больных 2-й группы базисная терапия была дополнена ксимедоном в таблетках: 0,5 г 3 раза в сутки до еды в течение трех недель. Нежелательных реакций на препарат в процессе исследования не зарегистрировано.

Все пациенты прошли стандартное неврологическое обследование до лечения, на 7-й, 14-й и 21-й дни лечения и по завершении курса терапии. Результаты заносились в специально разработанные карты. Субъективную оценку боли проводили с использованием визуально-аналоговой шкалы [4]. Состояние симпатических периферических нервных волокон определяли

Кадырова Лидия Ринадовна – канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии и мануальной терапии КГМА; e-mail: lidakad@gmail.com

Таблица 1
Характеристика групп наблюдения

Показатель		1-я группа	2-я группа
Средний возраст (M±m), лет		47,7±3,0	49,7±2,2
Длительность СД (M±m), лет		7,3±1,1	6,6±1,3
Кол-во наблюдений, абс.	ДПН I ст.	5	8
	ДПН II ст.	29	35
	ДПН III ст.	11	9

методом вызванных кожных симпатических потенциалов [5, 15], моторных волокон периферических нервов – методом регистрации потенциалов в ответ на электрическую стимуляцию [3]. Оценка вибрационной чувствительности проводилась с использованием вибротестера на определенных точках: подушечке большого пальца кисти, шиловидном отростке локтевой кости, концевой подушечке фаланги большого пальца стопы, латеральной лодыжке и головке малоберцовой кости на частотах 121, 128, 140, 153 и 177 Гц. Учитывались абсолютные числовые показатели и их динамика в процессе лечения. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с вычислением средних величин и их ошибок, t-критерия Стьюдента и критерия Ньюмена–Кейлса.

Результаты исследования. 67 из 97 пациентов предъявляли жалобы на боли различного характера (ноющие, ломящие, жгучие), онемение и зябкость в дистальных отделах конечностей, преимущественно в области стоп. Болевой синдром в 2/3 случаев носил диффузный характер. После курса терапии во 2-й группе выявлено достоверное снижение выраженности проявлений ДПН по сравнению с эффектом базисной терапии (табл. 2).

Оценка по визуально-аналоговой шкале показала, что интенсивность боли зависела от тяжести ДПН. Курс базисной терапии не вызывал значимого изменения оценки боли на кисти руки среди лиц, страдавших

Таблица 2
Неврологическая симптоматика у пациентов с ДПН после курса лечения

Группа	Выраженность симптома (M±m), баллы			
	Боль	Жжение	Парестезии	Онемение
1-я	1,4±0,1	1,6±0,1	1,6±0,2	1,5±0,1
2-я	0,6±0,2	0,6±0,1	0,7±0,2	0,7±0,1

Примечание: разница показателей между группами по всем симптомам статистически значима.

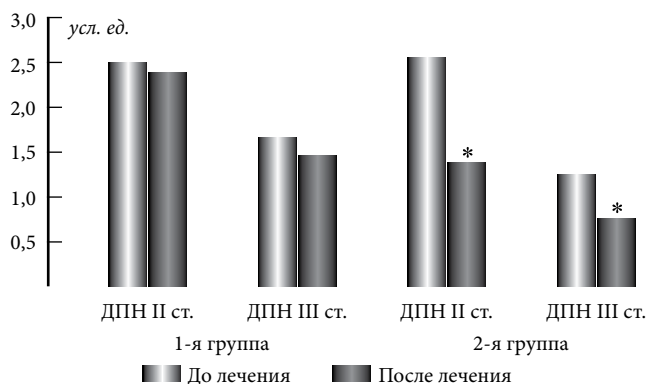


Рис. Интенсивность боли на кисти руки при ДПН после курса лечения (* разница с показателем «до лечения» статистически значима).

ДПН II и III степени тяжести. Ксимедон при курсовом трехнедельном приеме в сочетании с базисной терапией улучшал общее состояние больных и приводил к значимому снижению субъективного восприятия интенсивности боли на кисти при ДПН II и III степени тяжести – на 40,8 и 44,4 %, соответственно (рис.).

Анализ электромиографических показателей на срединном, локтевом, большеберцовом и малоберцовом нервах с обеих сторон, в сегментах, условно названных проксимальным и дистальными, обнаружил неоднозначные данные. Изменений параметров, характеризующих состояние моторных аксонов, не определялось в обеих группах пациентов. Сопоставление полученных

результатов с показателями нормы позволяет полагать, что величина М-ответа малоберцового нерва в целом была несколько снижена, в то же время во 2-й группе отмечены более высокие, близкие к норме величины [5]. Курс базисной терапии не сопровождался достоверными изменениями средней скорости распространения возбуждения (СРВ) в нервных волокнах. Во 2-й же группе зарегистрировано значимое повышение СРВ: на срединном нерве и локтевом нервах – на 8 %, на малоберцовом нерве – 11,7 %, на большеберцовом нерве – на 12,5 % (табл. 3).

Таблица 3
Влияние курса лечения на показатели стимуляционной электромиографии моторных волокон периферических нервов у больных ДПН (M±m)

Нерв	Период	1-я группа		2-я группа	
		Амплитуда М-ответа, мВ	СРВ, м/с	Амплитуда М-ответа, мВ	СРВ, м/с
Срединный	До лечения	5,1±0,8	49,5±0,9	6,0±0,8	49,7±0,6
	После лечения	5,2±0,8	50,2±0,8	6,1±0,7	53,7±0,6*
Локтевой	До лечения	7,0±0,6	52,0±2,2	7,4±0,5	50,8±0,9
	После лечения	7,0±0,6	52,2±2,2	7,5±0,5	54,9±0,5*
Малоберцовый	До лечения	2,5±0,4	37,5±0,9	2,1±0,3	38,4±1,5
	После лечения	2,6±0,4	38,4±0,9	3,4±0,3	42,9±1,8*
Большеберцовый	До лечения	4,1±0,5	37,8±1,4	4,8±0,7	36,8±1,4
	После лечения	4,3±0,5	38,4±1,3	4,9±0,7	41,4±1,5*

* Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

Также у больных сахарным диабетом с полиневропатией отмечено значимое превышение порога вибрационной чувствительности, которое не корригировалось базисной терапией, тогда как в группе пациентов, принимавших ксимедон, было отмечено некоторое снижение этого показателя на всех исследуемых точках.

Обсуждение полученных данных. Поиск новых лекарственных средств, расширение их арсенала для лечения неврологических осложнений СД является актуальной задачей для неврологов, эндокринологов и клинических фармакологов. Препараты для лечения диабетической полиневропатии должны отвечать определенным требованиям [2, 6, 7]:

- 1) действие на патогенетические механизмы полиневропатии;
- 2) уменьшение выраженности клинических проявлений полиневропатии;
- 3) улучшение функции нерва;
- 4) отсутствие выраженных побочных реакций.

Ксимедон – препарат пиримидинового ряда, действующий как синтетический аналог эндогенных регуляторных пептидов. По данным литературы, его фармакологические эффекты реализуются несколькими путями. Ксимедон активирует аденилатциклазу, что приводит к быстрому накоплению циклического аденозинмонофосфата в клетке, что стимулирует обменные процессы, в первую очередь, биосинтеза белка. Препарат воздействует на систему регуляции активного транспорта кальция в клетке, влияет на процессы тканевого дыхания, перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы. Он также влияет на сульфгидрильный статус иммунокомпетентных клеток, проявляет антимуtagenную и антимикробную активность [7].

Ранее было показано, что при тяжелом течении экспериментального сахарного диабета ксимедон снижал интенсивность перекисного окисления липидов, нормализовал состояние центральной нервной системы и функции печени, то есть препарат корригировал нарушения углеводного, белкового и липидного обмена. Экспериментально доказано, что ксимедон наиболее эффективно стимулирует регенерацию миелиновых нервных волокон в дозе 30 мг/кг [11]. Мы полагаем, что в механизме реализации терапевтической эффективности данного препарата при лечении пациентов с диабетической полиневропатией важную роль играет его способность стимулировать регенерацию миелиновых волокон, пролиферацию шванновских клеток и уменьшать объем популяции нейронов, вступающих в апоптоз, что способствует улучшению функционирования двигательных и чувствительных нервов при их повреждении.

Таким образом, ксимедон при курсовом введении в сочетании с традиционной терапией диабетической полиневропатии нормализует состояние миелиновой оболочки нервных проводников, снижает болевую

чувствительность и повышает скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам периферических нервов.

Литература

1. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // Российские медицинские вести. 2001. Т. 1. С. 35–40.
2. Антонова К.В. Диабетическая полинейропатия: возможности патогенетического воздействия // РМЖ: эндокринология. 2011. № 13. С. 816–820.
3. Байкушев С.Т., Манович З.Х., Новикова В.П. Стимуляционная электромиография и электронейрография в клинике нервных болезней. М.: Медицина, 1974. 143 с.
4. Вейн А.М. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2001. 368 с.
5. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Изд-во ТРТУ. 1997. 370 с.
6. Кадырова Л.Р., Есин Р.Г., Хафизьянова Р.Х. Фармакотерапия диабетической полинейропатии // Вертеброневрология. 2001. № 3–4. С. 71–75.
7. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая полинейропатия. М.: Медицина, 2002. 439 с.
8. Слабнов Ю.Д., Черепнев Г.В., Цибульский А.П. [и др.] Влияние пиримидиновых производных на систему регуляции активного транспорта кальция в иммунокомпетентных клетках // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1997. Т. 60, № 6. С. 44–46.
9. Argoff C.E., Backonja M.M., Belgrade M.J. [et al.] Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain // Mayo Clin. Proc. 2006. Vol. 81, No. 4 Suppl. P. S12–25.
10. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. [et al.] Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, No. 4. P. 956–962.
11. Effects of ximедон on peripheral nerve regeneration after severe nerve injury: abstr. // J. Neurochemistry. 1998. Vol. 71, Suppl. P. S11.
12. Llewelyn J.G., Tomlinson D.R., Thomas P.K. Diabetic neuropathies // Peripheral neuropathy. 4th ed. / Dyck P.J., Thomas P.K. eds. Philadelphia: Elsevier, 2005. P. 1951–1992.
13. Papanas N., Vinik A., Ziegler D. [at al.] Nature reviews // Endocrinology. 2011. Vol. 7, No. 11. P. 682–690.
14. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. [et al.] Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 2285–2293.
15. Vinik A.I., Kong X., Megerian J.T., Gozani S.N. Diabetic nerve conduction abnormalities in the primary care setting // Diabetes Technol. Ther. 2006. Vol. 8. P. 654–662.

Поступила в редакцию 02.07.2014.

Исследование терапевтической эффективности ксимедона при диабетической полиневропатии

Л.Р. Кадырова¹, А.А. Рогожин¹, Р.Х. Хафизьянова²

¹ Казанская государственная медицинская академия (420012, г. Казань, ул. Муштары, 11), ² Казанский государственный медицинский университет (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49)

Резюме. Представлены данные исследования терапевтической эффективности ксимедона у 97 больных с диабетической невропатией. Показано, что ксимедон в составе базисной терапии сахарного диабета нормализует скорость распространения возбуждения по нервным волокнам, повышает порог болевой чувствительности и корригирует вибрационную чувствительность.

Ключевые слова: сахарный диабет, электромиография, амплитуда М-ответа, скорость распространения возбуждения.