

**Л. А. Дзяк, А. Н. Шульга, Е. С. Цуркаленко**

Днепропетровская государственная медицинская академия  
(г. Днепропетровск)

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙРОМИДИНА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

По определению ВОЗ, диабетическая полинейропатия — болезнь, характеризующаяся прогрессирующей гибелью нервных волокон, приводящей к потере чувствительности, а в дальнейшем — к развитию язвы стопы [1]. По данным Американской ассоциации эндокринологов, 60 % из 13 миллионов жителей США, страдающих сахарным диабетом, имеют признаки диабетической нейропатии [2]. В России сахарным диабетом страдает около 8 миллионов человек (4,2 % населения страны) и у более чем 4,5 миллионов человек диагностирована диабетическая полинейропатия. В Украине, по данным С. Г. Кузнецова (2005), зарегистрировано 1 млн больных сахарным диабетом (или 2 % населения страны), однако, по мнению автора, истинное количество больных больше в 2—3 раза [3]. В большинстве европейских стран сахарный диабет и связанные с ним осложнения поглощают до 10 % средств национальных фондов здравоохранения.

В последние годы к практическому применению неврологам предложена следующая классификация диабетической нейропатии [4]:

**1. Центральная диабетическая нейропатия** (энцефалопатия, миелопатия).

**2. Периферическая диабетическая нейропатия:**

- а) дистальная симметричная нейропатия:
  - с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная форма);
  - с преимущественным поражением двигательных нервов (моторная форма);
  - с комбинированным поражением нервов (сенсомоторная форма);
  - пароксизмальная амиотрофия.
- б) диффузная автономная нейропатия:
  - сердечно-сосудистой системы;
  - желудочно-кишечного тракта;
  - мочеполовой системы;
  - других органов и систем.

в) очаговая нейропатия (черепных нервов), мононейропатия, множественная мононейропатия, полирадикулопатия, плексопатия.

Необходимо подчеркнуть, что данная классификация (как, кстати, и другие), не объясняет, являются ли отдельные синдромы, типичными для диабетической нейропатии, самостоятельными вариантами заболевания или же его различными стадиями, поэтому многие авторы считают все известные на сегодняшний день классификации диабетической нейропатии достаточно условными, тем более, что остается неясным, насколько отдельные формы нейропатий влияют на прогноз основного заболевания.

Известно, что ранняя инвалидизация и смертность больных обусловлена развитием указанных неврологических и сосудистых осложнений, патогенетически тесно связанных между собой. Поэтому ранняя диагностика, адекватная пожизненная компенсация углеводного обмена при сахарном диабете с приме-

нением современных лечебных и оздоровительных мероприятий должны иметь этиопатогенетическую направленность и являться основной стратегией на предотвращение этих грозных осложнений. Известно, что гипергликемия и недостаток инсулина являются пусковым звеном патологического каскада нарушений в нервной ткани. В настоящее время модель развития диабетической полинейропатии представляет собой сложный многостадийный процесс, включающий целый ряд патогенетических механизмов.

*1. Полиоловый путь, снижение активности  $Na^+/K^+$ -АТФ-азы.*

Персистирующая гипергликемия активизирует полиоловый путь утилизации глюкозы, что приводит к накоплению в нервной ткани сорбитола, фруктозы и активизации протеинкиназы С. Механизмы, посредством которых эти вещества могут повреждать нейроны и их отростки, до конца не ясны. Снижение содержания миоинозитола и активности  $Na^+/K^+$ -АТФ-азы приводит к ретенции  $Na$ , задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки, снижению числа глиальных клеток аксонов и, в конце концов, к дегенерации периферических нервов.

*2. Неэнзиматическое гликозилирование белков* основано на способности глюкозы, фруктозы и галактозы вступать в реакции гликозилирования с аминокруппами, входящими в структуру белков, липидов и нуклеиновых кислот. Гликозилирование различных молекулярных структур нейронов способствует аксональной атрофии, нарушению аксонального транспорта, демиелинизации нейронов и, как следствие — снижению проводимости.

*3. Нарушение обмена жирных кислот*, в первую очередь, дигомо-гамма-линоленовой и арахидоновой ведут к нарушениям в циклооксигеназном цикле, снижению продукции вазоактивных субстанций и, в результате, к ослаблению эндоневрального кровотока.

*4. Нарушение нейротрофики*, обусловленное нарушением синтеза нейротрофных факторов и их рецепторов.

*5. Оксидантный стресс.* Избыточное образование свободных радикалов ведет к нарушению энергетического обмена и развитию эндоневральной гипоксии (рис. 1) [5].

Формирующиеся метаболические нарушения ведут к развитию функциональных изменений и нейрофизиологических отклонений. Прогрессирование процесса ведет к нейрональному апоптозу и формированию тяжелых структурных изменений нейронов. Учитывая, что большинство вышеперечисленных патологических процессов приводят к снижению проводимости в демиелинизированных нервных волокнах (моторных, сенсорных и вегетативных) (см. рис. 1), улучшение синаптической передачи в комплексной терапии диабетической нейропатии является одним из важнейших направлений в лечении данной категории больных.

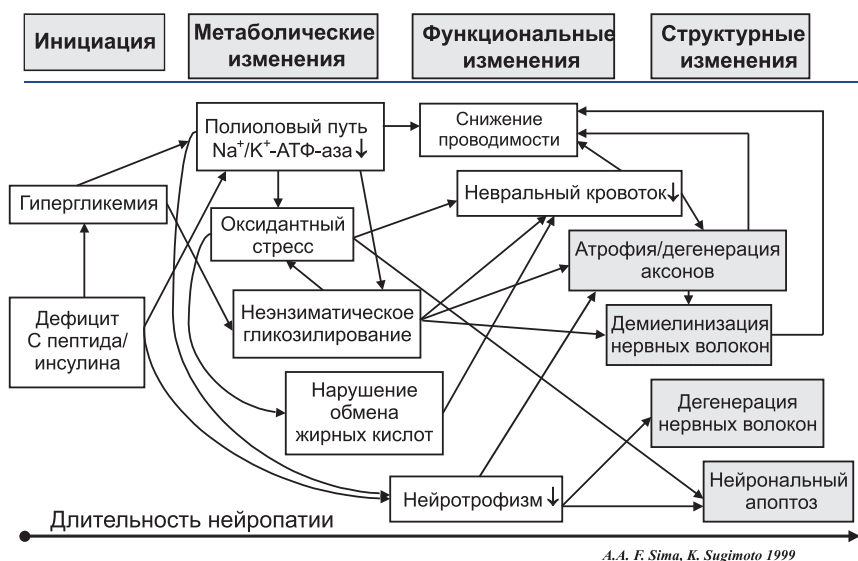


Рис. 1. Патогенез диабетической полинейропатии (по Sima A. A. F., Sugimoto K., 1999)

В последние несколько лет значительно возрос интерес исследователей к препаратам комплексного действия, влияющим на различные стороны нейромедиаторных процессов. Одним из таких препаратов является нейромидин (действующее вещество ипидакрин) производства АО Олайнский химико-фармацевтический завод («Олайн-фарм», Латвия), в основе действия которого лежит сочетание двух молекулярных механизмов — блокада проницаемости мембраны для ионов  $K^+$  и ингибирование активности холинэстеразы [6].

Препарат нейромидин имеет универсальный нейрональный механизм действия:

- позволяет целенаправленно регулировать разносторонние медиаторные процессы;
- обладает полисинаптическим действием, то есть оказывает влияние как на пре- так и на постсинаптические звенья передачи импульса;
- способствует усилению проводимости нервного волокна, причем влияет в терапевтических дозах лишь при ослаблении либо угнетении функции нервной или мышечной систем;
- фармакологические эффекты реализуются путем физиологических, природных механизмов коррекции нейрональных нарушений;
- с влиянием ипидакрина на проницаемость мембран для ионов  $Na^+$  можно связать его седативные и анальгезирующие свойства [7].

Таким образом, с учетом патогенетических механизмов развития диабетической нейропатии, а также фармакологических возможностей препарата нейромидин, возможно его применение при клинических проявлениях диабетической нейропатии.

Целью работы явилась оценка терапевтической эффективности препарата нейромидин в комплексном лечении больных с синдромом диабетической полинейропатии с комбинированным поражением чувствительных, двигательных и вегетативных нервов.

Проведен анализ результатов лечения 80 больных сахарным диабетом с клиническими проявлениями диабетической полинейропатии. В исследование были включены 25 пациентов с сахарным диабетом

1 типа и 55 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Диагноз диабетической полинейропатии устанавливался на основании сбора анамнеза, жалоб, данных объективного обследования и электромиографии. Женщин было 62 %, мужчин 38 %. Возраст больных был от 25 до 62 лет, средний возраст мужчин  $44 \pm 4,5$  года, женщин —  $46 \pm 5,1$  года. Вышеуказанная основная группа больных (80 человек) была поровну поделена на **группу А**, в которую вошли 12 пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 28 — с сахарным диабетом 2 типа (40 человек), которые в комплексном лечении получали 1 мл 1,5 % раствора нейромидина внутримышечно 2 раза в день в течение 3 недель, и **группу В**, в которую были включены 13 пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 27 — с сахарным диабетом 2 типа (40 человек), получавших в базисной терапии 1 мл 0,5 % раствора нейромидина внутримышечно 2 раза в день также в течение 3 недель. Кроме того, в исследование была включена контрольная группа больных с диабетической полинейропатией — **группа С** (20 человек: 6 пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 14 — 2 типа), которые на фоне комплексной терапии получали препарат прозерин 1,0 мл 0,05 % раствора подкожно 2 раза в день в течение 3 недель. Исследуемые и контрольная группы были сопоставимы по возрасту, полу и тяжести заболевания.

Учитывая противопоказания к применению препарата нейромидин, больных с эпилепсией, экстрапирамидными нарушениями, гиперкинезами, стенокардией, выраженной брадикардией, бронхиальной астмой, вестибулярными нарушениями, повышенной чувствительностью к препарату в исследование не включали.

Всем больным было проведено исследование неврологического статуса, включавшее оценку тактильной, болевой, температурной чувствительности, исследование мышечной силы, сухожильных рефлексов, интенсивность болевого синдрома.

Состояние чувствительной сферы (изменения поверхностной чувствительности) оценивали по 5-балльной шкале, позволяющей дифференцировать тяжесть сенсорных нарушений [8].

Число баллов	Выраженность нарушений поверхностной чувствительности
0	Отсутствие чувствительности
1	Грубые нарушения чувствительности
2	Выраженные нарушения чувствительности
3	Незначительная гипестезия
4	Нормальная чувствительность

Состояние двигательной активности (мышечная сила) оценивали по 5-балльной шкале [6].

Число баллов	Мышечная сила
0	Плегия
1	Визуально или пальпаторно определяется сокращение мышц
2	Активные движения, которые не могут противостоять гравитационной силе
3	Активные движения, которые могут противостоять гравитационной силе
4	Активные движения в полном объеме, которые могут противостоять умеренному сопротивлению
5	Активные движения в полном объеме, которые могут противостоять сильному сопротивлению

Выраженность болевого синдрома изучали с использованием балльной оценки следующих признаков [7]:

Число баллов	Оценка признаков боли
0	Выраженная боль в покое, требующая применения анальгетиков
1	Боль в покое, не требующая применения анальгетиков
2	Выраженная боль при малейшей физической нагрузке, необходим прием анальгетиков
3	Легкая боль при нагрузке, не требующая применения анальгетиков
4	Легкая боль при значительной физической нагрузке
5	Отсутствие боли

Электромиографическое исследование включало изучение следующих показателей:

- скорость проведения импульсов по сенсорным волокнам (СРВС);
- скорости проведения импульса по двигательным волокнам (СРВМ);
- М-ответ с мышцы;
- Н-рефлекс;
- амплитуда произвольного мышечного сокращения.

Исследовали двигательные нервы (*n. peroneus* и *n. tibialis*) и сенсорный нерв (*n. suralis*).

Исследование в запланированном режиме закончили все пациенты. Результаты лечения анализировали с учетом динамики изучаемых неврологических нарушений и данных ЭМГ-исследований.

Динамика выраженности болевого синдрома в выделенных группах представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Динамика выраженности болевого синдрома под влиянием лечения**

Группа больных	Выраженность болевого синдрома, баллов ( $M \pm m$ )	
	до лечения	после лечения
A	4,2 ± 0,35	4,8 ± 0,2
B	4,3 ± 0,18	4,6 ± 0,28
C	4,3 ± 0,26	4,3 ± 0,29

Установлено уменьшение болевого синдрома в группах, получавших нейромидин (группы А и В), однако разница данных показателей во обеих группах была статистически недостоверна ( $p > 0,05$ ). В группе С значимых изменений отмечено не было.

Характер выраженности нарушений поверхностной чувствительности представлен в таблице 2.

Таблица 2

**Динамика выраженности нарушений поверхностной чувствительности у пациентов под влиянием лечения**

Группа больных	Шкала выраженности нарушений поверхностной чувствительности, баллов ( $M \pm m$ )	
	до лечения	после лечения
A	1,8 ± 0,26	3,2 ± 0,32*
B	1,9 ± 0,3	2,7 ± 0,19*
C	1,8 ± 0,1	2,2 ± 0,19

При динамической оценке показателей, характеризующих степень выраженности сенсорных нарушений, улучшение было отмечено во всех группах. Однако при статистической обработке данных, полученных в результате исследования, в группе С разница показателей до и после лечения не была достоверной. В группах А и В отмечена высокая степень достоверности ( $p < 0,01$ ). При сравнении показателей поверхностной чувствительности после лечения нейромидином была получена достоверная разница между группами А и В ( $p < 0,05$ ).

Динамика выраженности двигательных нарушений в изучаемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3

**Динамика выраженности двигательных нарушений у пациентов под влиянием лечения**

Группа больных	Шкала двигательных нарушений, баллов ( $M \pm m$ )	
	до лечения	после лечения
A	3,3 ± 0,12	4,5 ± 0,11*
B	3,4 ± 0,17	4,1 ± 0,29*
C	3,4 ± 0,16	3,7 ± 0,25

В результате лечения улучшение двигательных функций было отмечено во всех группах больных. В группах А и В показатели, характеризующие состояние двигательных функций, имели статистически достоверное различие до и после лечения ( $p < 0,05$ ). В группе С, несмотря на наметившуюся положительную динамику, статистически достоверных различий получено

не было. При сравнении состояния двигательных нарушений после лечения в группе больных, принимавших 1,5 % раствор нейромидина (группа А) и в группе больных, принимавших 0,5 % раствор нейромидина (группа В), улучшение двигательной функции в группе А было достоверно выше, чем в группе В ( $p < 0,01$ ).

В группе больных, принимавших 1,5 % раствор нейромидина, отмечено более значимое, чем в группах В и С, увеличение скорости проведения импульса по сенсорным и моторным волокнам, и отмечено наиболее существенное увеличение амплитуды произвольного сокращения исследуемых мышц (рис. 2).

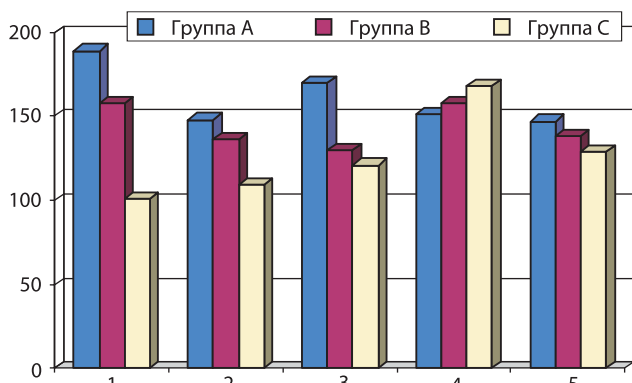


Рис. 2. Динамика показателей электромиографии до и после лечения (% по отношению к исходному уровню)

1 — скорость проведения импульсов по сенсорным волокнам; 2 — скорости проведения импульса по двигательным волокнам; 3 — М-ответ с мышцы; 4 — Н-рефлекс; 5 — амплитуда произвольного мышечного сокращения

Проведенное исследование позволило выявить достоверное улучшение функций нервной проводимости, улучшение поверхностной чувствительности и уменьшение двигательного дефицита при парентеральном применении препарата нейромидин в комплексном лечении больных с диабетической полинейропатией. Указанные изменения носили дозозависимый характер,

значимо больший положительный эффект был получен при применении 1 мл 1,5 % раствора нейромидина 2 раза в день.

Побочные эффекты при применении препарата нейромидин отмечены не были.

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы.

1. Препарат нейромидин может быть использован в лечении диабетических полинейропатий.

2. Отмечено достоверное положительное влияние препарата на чувствительные и двигательные нарушения у больных с диабетическими полинейропатиями.

3. Препарат нейромидин оказывает умеренный анальгетический эффект.

4. Полученные в ходе исследования данные позволяют рекомендовать 1,5 % раствор нейромидина в дозе 1 мл 2 раза в сутки в комплексном лечении диабетических полинейропатий.

#### Список литературы

1. Boulton A. J. M., Malik R. A. Diabetic neuropathy // Med. Clin. N. Am. — 1998; 82: 909—29.
2. Sima A. A. F., Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update // Diabetologia. — 1999; 42: 773—8.
3. Кузнецов С. Г. и соавт. Профилактика осложнений сахарного диабета // Новые медицинские технологии. — 2005. — № 4. — С. 10—11.
4. Thomas P. K. Classification of the diabetic neuropathies. Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA, E, Low PA, Ziegler D. Eds. — Stuttgart, Thieme, 2003. — P. 175—177.
5. Sima A. A. F., Thomas P. K. et al. Diabetic neuropathies // Diabetologia. — 1997; 40 (Suppl. 1). — P. 74—77.
6. Дзяк Л. А., Зорин Н. А., Кириченко А. Г. и др. Результаты комплексного лечения больных с радикулопатией и радикулоишемией, обусловленными патологией межпозвоноковых дисков поясничного отдела позвоночника, с включением препарата нейромидин // Український нейрохірургічний журнал. — 2004. — № 4. — С. 98—101
7. Бурчинський С. Г. Препарат нейромідин (аміридин): клініко-фармакологічна характеристика та перспективи практичного застосування // Ліки. — 2002. — № 5—6. — С. 10—11.
8. Полищук Н. Е. и соавт. Анализ результатов хирургического лечения больных в зависимости от локализации грыж поясничных межпозвоночных дисков // Український нейрохірургічний журнал. — 2002. — № 4 (20). — С. 82—89.

Надійшла до редакції 12.03.2007 р.

Л. А. Дзяк, А. М. Шульга, Є. С. Цуркаленко

#### Ефективність застосування нейромідину в лікуванні діабетичної полінейропатії

Дніпропетровська державна медична академія (м. Дніпропетровськ)

Проведене дослідження дозволяє виявити достовірне покращання функцій нервової провідності, покращання поверхневої чутливості та зменшення рухового дефіциту під час парентерального застосування препарату нейромідин у комплексному лікуванні хворих на діабетичну полінейропатію. Вказані зміни мали дозозалежний характер; значно більший клінічний ефект отримали під час застосування 1 мл 1,5 % розчину нейромідину 2 рази на добу. Побічних дій під час застосування препарату нейромідин не було виявлено.

Отримані під час дослідження дані дозволяють рекомендувати 1,5 % розчин нейромідину по 1 мл 2 рази на добу в комплексному лікуванні діабетичних полінейропатій.

L. A. Dzyak, A. M. Shulga, E. S. Tsurkalenko

#### An efficacy of usage Neuromidine in treatment of diabetic polyneuropathy

Dnipropetrovs'k State medical Academy (Dnipropetrovs'k)

Conducted examination allow to expose reliable improvements of functions of nervous conductivity, improvement of superficial sensitiveness and diminishing of motive deficit at injections application of preparation Neuromidine in complex therapy of diabetic polyneuropathy. The indicated changes had "dose-is-dependent" character; considerably greater clinical effect was got in application of 1 ml of 1,5 percent Neuromidine solution twice a day.

Side actions in application of preparation of Neuromidine were not registered.

The results of examinations give grounds to recommend 1,5 percent Neuromidine solution for 1 ml twice a day in complex treatment of diabetic polyneuropathy.