

**І.А. Зорій**Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ L-  
АРГІНІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ  
ДИСТАЛЬНОЇ СИМЕТРИЧНОЇ  
ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА  
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ****Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, дистальна симетрична полінейропатія, електронейро-міографічні показники, препарат L-аргініну - Тівортін®**Резюме.** У статті наведені результати вивчення ефективності та безпечності препарату L-аргініну у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ускладнений дистальною симетричною полінейропатією (ДСПН). Обстежено 40 хворих, які були поділені на 2 групи: I група (16 хворих) - пацієнти, які отримували базисну терапію; II група (24 хворих) - пацієнти, які на фоні базисного лікування отримували препарат L-аргініну. Усім пацієнтам здійснювалося неврологічне обстеження за шкалами Невропатичного Симптоматичного Підрахунку (NSS), Модифікованого Невропатичного Дисфункціонального Підрахунку (NDS), електронейроміографічне (ЕНМГ) тестування периферичних нервів нижніх кінцівок та визначали показники вуглеводного обміну. Статистично достовірне зниження показників за шкалою NSS через 10 днів після лікування спостерігали в групі хворих, які отримували на фоні базисного лікування препарат L-аргініну Тівортін®. Відмічено вірогідне покращення ЕНМГ показників у хворих другої групи, в той час як суттєвої динаміки цих даних у хворих першої групи не спостерігалось.**Вступ**

Цукровий діабет (ЦД) є хронічним захворюванням, яке призводить до різкого зниження якості життя внаслідок пізніх його ускладнень, незважаючи на сучасні методи лікування. Велика соціальна значимість ЦД полягає в тому, що це захворювання призводить до ранньої інвалідації та летальності у зв'язку з пізніми судинними ускладненнями діабету, в числі яких частіше зустрічаються мікроангіопатії (ретинопатія і нефропатія), макроангіопатії (інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок) та нейропатії. Ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда зростає більш ніж у 2 рази, патології нирок - у 17 разів, гангрені нижніх кінцівок - у 20 разів, гіпертонічної хвороби - більш ніж у 3 рази. Більше 40 % всіх, не обумовлених травмою, ампутацій нижніх кінцівок проводиться у зв'язку з синдромом діабетичної стопи і гангреною нижніх кінцівок [3, 6].

Дистальна симетрична полінейропатія (ДСПН) - одне з найбільш частих пізніх ускладнень ЦД обох типів. За даними різних авторів, її частота коливається від 15 до 100 % і прогресивно наростає в міру збільшення тривалості та ступеня тяжкості ЦД [9].

ДСПН є причиною низької якості життя, порушення працездатності й інвалідації у великій кількості хворих на ЦД, тому вкрай важливо вчасно діагностувати нейропатію та вжити відповідних заходів лікування. Проблема даної патології вимагає нових підходів до діагностики, лікування та профілактики, включаючи виявлення генетичного ризику та прогнозування розвитку діабетичної ангіопатії [1, 4, 5]. Таким чином, надзвичайно важливим у лікуванні дистальної симетричної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу є пошук препаратів, здатних покращити функціональний стан ендотелію та попередити подальший розвиток мікроангіопатії.

Враховуючи даний аспект, одне із найбільш перспективних нових напрямків лікування - використання природного попередника NO - L-аргініну. Це незамінна амінокислота, яка є активним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. L-аргінін є субстратом для NO-синтази, ферменту який каталізує вироблення NO в ендотеліоцитах. Він проникає з ендотеліальних клітин у клітини гладеньких м'язів судинної стінки, активує гуанілатциклазу, що веде до підвищення рівня цГМФ, який призводить до розслаблення судин [7, 8].

**Мета дослідження**

Вивчити ефективність та безпечність застосування препарату L-аргініну у хворих на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений дистальною симетричною полінейропатією.

**Матеріал і методи**

Обстежено 40 хворих на ЦД 2-го типу, ускладнений ДСПН (середній вік - 56,6±2,7 року), які перебували на лікуванні в Чернівецькому обласному ендокринологічному центрі та 20 практично здорових осіб (ПЗО), що склали контрольну групу. Серед хворих було 22 жінки та 18 чоловіків. Пацієнти були розподілені на 2 групи: I група (16 хворих) - пацієнти, які отримували базисну терапію; II група (24 хворих) - пацієнти, які на фоні базисного лікування отримували препарат L-аргініну Тівортін®. Препарат призначали перорально у дозі 5 г / добу впродовж 2 тижнів.

Усім пацієнтам здійснювалося неврологічне обстеження за шкалами Невропатичного Симптоматичного Розрахунку (NSS), Невропатичного Дисфункціонального Розрахунку (NDS) [9]. Проводилось електронейроміографічне (ЕНМГ) обстеження на комп'ютеризованому програмному комплексі "M-TEST" ("DX-системи", Україна), при цьому вивчали: амплітуду потенціалів максимальної рухової відповіді, швидкість проведення збудження (ШПЗ), резидуальну латентність (мс) при дослідженні

малогомілкового та великогомілкового нервів [2].

Рівень глікемії досліджували глюкозо-оксидазним методом з використанням стандартних наборів реактивів виробництва НВП "Філісідіагностика" (Україна). Глікований гемоглобін (HbA1c) визначали методом рідинної іонообмінної хроматографії високого тиску на автоматичному аналізаторі глікованого гемоглобіну D10 фірми "Bio-Rad LaboratoriesInc." (Франція).

Статистична обробка проводилася із використанням прикладних програми MS® Excel® 2003тм, Biostat®, Statistika®6. Достовірність отриманих даних вираховували методом парного тесту із застосуванням t-критерію Стьюдента. Значення  $p < 0,05$  вважали вірогідним.

**Обговорення результатів дослідження**

Дебютним проявом ЦД 2-го типу в 13 % з обстежених нами пацієнтів були ознаки неврологічного ураження периферичних нервів. Привертає увагу той факт, що лише в 2,1 % хворих на діабет відзначався адекватний метаболічний контроль (HbA1C < 7 %), решта знаходилися в стадії суб- та декомпенсації захворювання. Після лікування в обох групах хворих (табл. 1) відмічали вірогідне зниження рівня глюкози натще та зниження рівня глікованого гемоглобіну ( $p > 0,05$ ), що вказує на адекватність та ефективність гіпоглікемізуювальних препаратів.

Найбільш поширеними скаргами у хворих із

Таблиця 1

**Динамікам клінічно-діагностичних показників у хворих на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений дистальною симетричною полінейропатією**

| Показники                                    | I група (n=16) |                 | II група (n= 24) |                 |
|--|----------------|-----------------|------------------|-----------------|
|  | До лікування   | Після лікування | До лікування     | Після лікування |
| NSS-Score, бали                              | 5,1±0,43       | 4,4±0,67        | 5,7±0,78         | 3,6±0,31*       |
| NDS-Score, бали                              | 6,5±0,41       | 5,6±0,89        | 5,9±0,95         | 4,6±0,82        |
| Глюкоза натще, ммоль/л                       | 9,83±0,653     | 7,92±0,554*     | 9,52±0,725       | 7,65±0,552*     |
| Глікований гемоглобін, HbA <sub>1c</sub> (%) | 7,75±0,437     | 7,22±0,350      | 8,20±0,580       | 7,15±0,362      |
| <b>Показники стимуляційної ЕНМГ</b>          |                |                 |                  |                 |
| Амплітуда моторної М-відповіді, мВ           |                |                 |                  |                 |
| <b>n. peroneus</b>                           | 6,96±1,083     | 7,11±1,007      | 6,32±0,443       | 6,95±0,520      |
| <b>n. tibialis</b>                           | 6,54±0,956     | 6,65±0,985      | 5,64±0,359       | 6,70±0,330*     |
| Резидуальна латентність, мс                  |                |                 |                  |                 |
| <b>n. peroneus</b>                           | 3,90±0,541     | 3,81±0,861      | 4,48±0,332       | 3,90±0,481      |
| <b>n. tibialis</b>                           | 4,16±0,830     | 3,90±1,060      | 5,33±0,391       | 4,70±0,507      |
| ШПЗ по моторному волокну, м/с                |                |                 |                  |                 |
| <b>n. peroneus</b>                           | 42,96±1,252    | 43,10±1,052     | 42,02±1,696      | 44,82±1,180     |
| <b>n. tibialis</b>                           | 42,58±1,043    | 42,61±0,990     | 40,63±1,345      | 42,04±1,110     |

**Примітка:** \*  $p < 0,05$  - вірогідна різниця до та після лікування

проявами ДСПН були відчуття печіння (68,5 %), парестезії, які проявлялись відчуттям повзання мурашок (42,8 %), поколювання (43,7 %), оніміння (58,6 %) в кінцівках, рідше зустрічалися судоми (38,3 %) та нічний біль у ногах (42,7 %). При огляді нижніх кінцівок сухість шкіри виявлена у 87,5 % хворих, гіперкератоз - у 57,8 %. У неврологічному статусі в 39,5 % випадків підкреслювалося зниження сухожильних рефлексів. Подошовний рефлекс був відсутній у 15,1% хворих. Пропріоцепція, тактильна, больова, температурна чутливість була знижена у 44,1 % хворих. Сума балів за шкалою NSS у пацієнтів з проявами ДСПН становила від 3 до 11. Оцінка неврологічних розладів за шкалою NDS у 12 хворих (30,0 %) відповідала початковій, у 17 хворих (42,5 %) - помірній, у 11 (27,5 %) - вираженій ДСПН.

Пацієнти обох груп (табл. 1) відзначали позитивну динаміку після курсу лікування - зменшення або зниження болю в ногах у нічний час та задовільний загальний стан. Статистично достовірне зниження показників за шкалою NSS через 10 діб після лікування спостерігали в групі хворих, які отримували на фоні базисного лікування препарат L-аргініну Тівортін®. В обох групах хворих (рис.1, 2) вже через 3 міс спостерігали статистично значущу динаміку за параметрами NSS та NDS. З рисунків видно, що через 6 міс після початку дослідження показники шкал NSS та NDS в II групі знаходились на досить низькому рівні, у I групі середній бал суб'єктивної симптоматики дещо збільшився та

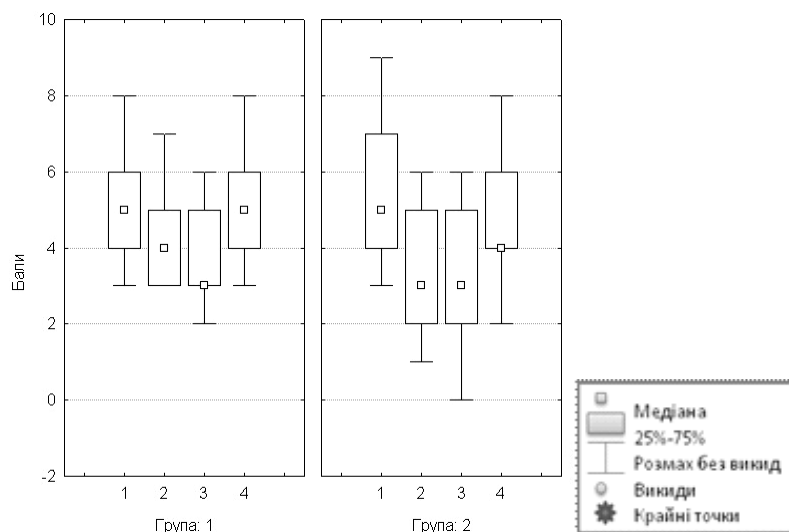
суттєво не відрізнявся від початкового рівня.

При ЕНМГ тестуванні моторних нервів нижніх кінцівок виявлено вірогідне зниження амплітуди дистальної М-відповіді при стимуляції n. peroneus на 28,9 % та n. tibialis на 31,1% порівняно із ПЗО, що свідчить про аксональне ураження нервового волокна. Про ураження мієлінових оболонок вказувало зниження ШПЗ по n. peroneus на 20,1 % та по n. tibialis - на 20,4 % ( $p < 0,05$ ) та подовження резидуальної латентності на 25,2 % та 27,1 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

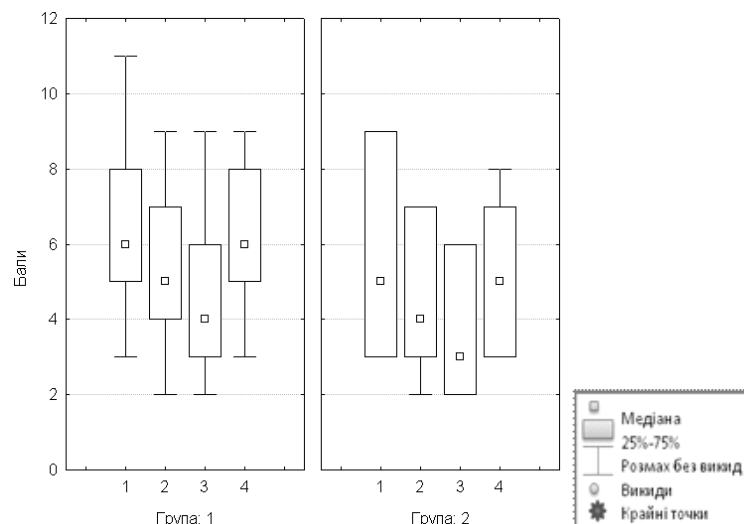
Відмічено вірогідне покращення ЕНМГ показників у хворих другої групи, а саме підвищення амплітуди моторної відповіді при стимуляції великогомілкового нерва, а також збільшення швидкості проведення збудження руховими волокнами ( $p > 0,05$ ), у той час як суттєвої динаміки цих даних у хворих першої групи нами не спостерігалось.

На фоні лікування в жодній групі не відзначено побічних реакцій. Призначення L-аргініну пацієнтам із ДСПН не викликало негативних змін біохімічних показників крові та стану пацієнтів.

Таким чином, за допомогою курсового застосування в складі комплексної терапії препарату L-аргініну - Тівортін® поповнюється резерв L-аргініну, як незамінного субстрату для синтезу NO в організмі пацієнта з дистальною симетричною, що посилює NO-опосередковану ендотелій-залежну вазодилатацію периферичних артерій, унаслідок чого, покращується клінічний стан пацієнта і сповільнюється темпи прогресування ураження судин.



**Рис. 1.** Показники шкали Невропатичного Симптоматичного Розрахунку хворих на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений дистальною симетричною полінейропатією, у динаміці лікування: 1-до лікування, 2- через 10 днів, 3 - через 3 міс, 4 - через 6 міс.



**Рис. 2. Показники шкали Невропатичного Дисфункціонального Розрахунку хворих на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений дистальною симетричною полінейропатією, у динаміці лікування: 1- до лікування, 2-через 10 днів, 3 - через 3 міс, 4 -через 6 міс.**

### Висновки

1. Результати дослідження продемонстрували ефективність, безпечність та добру переносимість препарату L-аргініну - Тівортину® в пацієнтів із діабетом 2-го типу, ускладненого дистальною симетричною полінейропатією.

2. У пацієнтів, які на фоні базисного лікування отримували препарат L-аргініну Тівортин®, спостерігається вірогідне зменшення нейропатичних скарг, а також покращення об'єктивних показників перебігу нейропатії.

3. Показники електронейрографічного тестування периферичних нервів, які включали параметри дослідження великогомілкового та малогомілкового нервів, дають можливість, з більшою вірогідністю, оцінити стан ураження нервових волокон при проведенні моніторингу функціонального стану периферичної нервової системи при цукровому діабеті 2-го типу в динаміці лікування.

4. Комплексне лікування дистальної симетричної полінейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу з використанням препарату Тівортин® справляє позитивний вплив на функціональний стан периферичних нервів нижніх кінцівок, що підтверджується даними електронейрографії.

### Перспективи подальших досліджень

У подальшому доцільним є довготривале спостереження з монітуванням клінічних шкал та стану периферичних нервів за даними ЕНМГ показників при застосуванні повторних курсів запропонованого лікування, що дасть можливість запобігти прогресуванню ДСПН та виникненню синдрому діабетичної стопи.

**Література.** 1. Баранцевич Е.Р. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета / Е.Р. Баранцевич, О.В. Посохина // Журнал неврологии и психиатрии. - 2010. - №4. - С. 63-66. 2. Гриб В.А. Електронейрографічні показники у хворих на цукровий діабет 2-го типу, ускладнений полінейропатією, та їх морфологічні паралелі / В.А. Гриб, В.А. Левицький, В.М. Перцович та ін. // Архів клінічної медицини. - 2011. - №1. - С. 20-25. 3. Кравчун Н.А. Диабетическая полинейропатия / Н.А. Кравчун // Новая медицина тысячелетия. - 2009. - №3. - С. 7-13. 4. Кравчун Н.А. Фармакокинетические и фармакодинамические аспекты инновационных комплексных препаратов витаминов группы В / Н.А. Кравчун, В.В. Липсон, В.В. Полторац // Здоров'я України XXI ст. - 2009, травень. - С. 1-5. 5. Яковлева Л.В. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата Мильгамма® у больных диабетической полинейропатией / Л.В. Яковлева, О.Н. Кириченко // Ліки України. - 2010. - №1(37). - С. 75-80. 6. Fowler M. J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes / M.J. Fowler // Clinical Diabetes. - 2008. - Vol. 26, no. 2. - P. 77-82. 7. Jude E.B. Effect of L-arginine on the microcirculation in the neuropathic diabetic foot in Type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled study / E.B. Jude, C. Dang, A.J. Boulton // Diabet Med. - 2010. - №27(1). - P. 113-116. 8. Luiking Y. C. Arginine de novo and nitric oxide production in disease states / Y. C. Luiking, G.A.T. Have, R.R. Wolfe et al. // American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism. - 2012. - Vol. 303. - №10. - P. E1177-E1189. 9. Tesfaye S. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments / S. Tesfaye // Diabetes Care. - 2010. - №33. - P. 2285-2293.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ДИСТАЛЬНОЙ СИММЕТРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

*И.А. Зорий*

**Резюме.** В статье приведены результаты изучения эффективности и безопасности препарата L-аргинина у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, осложненным дистальной симметричной полинейропатией (ДСПН). Обследовано 40 больных, которые были разделены на 2 группы: I группа (16 больных) - пациенты, которые получали базисную терапию, II группа (24 больных) - пациенты, которые на фоне базисного лечения получали препарат L-аргинина. Всем пациентам осуществлялось

неврологическое обследование по шкалам Невропатического Симптоматического Подсчета (NSS), Модифицированного Невропатического Дисфункционального Подсчета (NDS), электронейромиографического (ЭНМГ) тестирование периферических нервов нижних конечностей и определяли показатели углеводного обмена. Статистически достоверное снижение показателей по шкале NSS через 10 суток после лечения наблюдали в группе больных, получавших на фоне базисного лечения препарат L-аргинина Тивортин®. Отмечено достоверное улучшение ЭНМГ показателей у больных второй группы, в то время как существенной динамики этих данных у больных первой группы нами не наблюдалось.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, дистальная симметричная полинейропатия, электронейромиографические показатели, препарат L-аргинина Тивортин®.

**EFFICIENCY OF L-ARGININE APPLICATION IN THE COMPLEX TREATMENT OF DISTAL SYMMETRICAL POLYNEUROPATHY OF PATIENTS WITH NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS (TYPE II)**

*I.A. Zoriy*

**Abstract.** The paper provides the results of studying the efficacy and safety of L-arginine for patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), Type II, complicated

with distal symmetrical polyneuropathy (DSPN). 40 patients were examined, divided into two groups: I group (16 patients) - patients who were receiving basic therapy, II group (24 patients) - patients who were receiving L-arginine against a background of basic treatment. All patients were neurologically examined according to the scale of Neuropathic Symptomatic Score (NSS), Neuropathic Dysfunctional Score (NDS), electroneuromyographic (EMG) testing peripheral nerves of the lower extremities and carbohydrate metabolism index was determined. According to NSS scale in 10 days after treatment statistically reliable index reduction was observed in patients who had been receiving L-arginine Tivortin® against a background of basic treatment. A significant improvement of ENMG parameters for patients of the second group was noticed, while the essential dynamics of the data of the first group of patients were not observed.

**Key words:** non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), type II; distal symmetrical polyneuropathy, electroneuromyographic (ENMG) index, L-arginine Tivortin®.

**Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)**

*Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №1 (47). - P.33-37.*

*Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук*

*Надійшла до редакції 01.03.2014*

© *I.A. Zoriy, 2014*