

8. Реамберин (пострегистрационные клинические испытания 1999-2005 гг.) / под ред. А.Д. Лавлинского. - СПб., 2005. - 23 с.

9. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николаичик, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. - 1991. - № 10. - С. 13-18.

10. Чиссов В.И. Онкология. Клинические рекомендации / В.П. Чиссов, С.Л. Дарьялова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 720 с.

11. Ульрих Е.А. Адьювантная терапия рака яичника и рака тела матки / Е.А. Ульрих, А.Ф. Урманчеева // Практик. онкология. - 2007. - Т. 8, № 3. - С. 147-154.

12. Bundy B.N. Based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced corpus uteri cancer / B.N. Bundy // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 15. - P. 340-345.

Резюме

Антипова С.В. *Ефективність сучасного детоксикуючого препарату реамберину в комплексі медичної реабілітації жінок, хворих на рак тіла матки.*

Було вивчено вплив реамберину на концентрацію «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові жінок, хворих на рак тіла матки (РТМ). Встановлено, що застосування реамберину сприяє нормалізації концентрації СМ, що свідчить про ліквідацію клініко-біохімічного синдрому «метаболической» інтоксикації. Виходячи з отриманих даних, можна вважати доцільним включення реамберину в реабілітаційний комплекс при реабілітації жінок, хворих на РТМ.

Ключові слова: рак тіла матки, реамберин, «середні молекули», реабілітація.

Резюме

Антипова С.В. *Эффективность современного детоксицирующего препарата реамберина в комплексе медицинской реабилитации женщин, больных раком тела матки.*

Было изучено влияние реамберина на концентрацию «средних молекул» (СМ) в сыворотке крови женщин, больных раком тела матки (РТМ). Установлено, что применение реамберина способствует нормализации концентрации СМ, что свидетельствует о ликвидации клиничко-биохимического синдрома «метаболической» интоксикации. Исходя из полученных данных, можно считать целесообразным включение реамберина в реабилитационный комплекс при реабилитации женщин, больных РТМ.

Ключевые слова: рак тела матки, реамберин, «средние молекулы», реабилитация.

Summary

Antipova S.V. *Effectivity of modern detoxical preparation reamberin in medical rehabilitation complex of women with cancer corpus utery.*

The effect of reamberin on concentration of „average molecules” (AM) in the serum of women with cancer corpus utery (CCU). It was set that the use reamberine helps to normalize the concentration of AM, indicating that the elimination of clinical and biochemical syndrome of “metabolic” intoxication. Based on the data, can be considered useful to include reamberin a rehabilitation complex for the rehabilitation of women suffering from CCU.

Key words: cancer corpus utery, reamberin, «average molecules», rehabilitation.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В. Савченкова

УДК 617.735-002-036-08:615.356

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НИКОТИНАМИД-СОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ НАЧАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Ахмад Абед Аль Рахим Абдаллах Акрабави, В.Н.Сакович
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Введение

Диабетическая ретинопатия - одно из наиболее тяжёлых осложнений сахарного диабета проявление диабетической микроангиопатии, поражающее сосуды сетчатой оболочки глазного яблока, наблюдаемое у 90% пациентов при сахарном диабете. Наиболее часто развивается при длительном течении сахарного диабета, однако своевременное офтальмологическое обследование позволяет выявить развитие ретинопатии на ранней стадии. Нарушение зрения - одно из инвалидизирующих проявлений сахарного диабета. Слепота у пациентов с сахарным диабетом наступает в 25 раз чаще, чем среди лиц, не страдающих этим заболеванием [2,10,14,15,16,25].

Патогенез диабетической ретинопатии сложен. Ведущим звеном являются расстройства микроциркуляции, связанные с наследственными особенностями строения сосудов сетчатки и метаболическими сдвигами, сопровождающими сахарный диабет [1,11,18].

При флюоресцентной ангиографии выявляется фокальная окклюзия капилляров заднего полюса, которая не распространяется на периферию сетчатки. Зоны окклюзии капилляров коррелируют с явлениями повышения сосудистой проницаемости, интратретинальными микроваскулярными нарушениями. Изменения локализуются преимущественно парамакулярно, или в пределах заднего полюса [10,12]. Необходимо отметить, что до последнего времени в патогенезе диабетической ретинопатии основное внимание уделялось конечным продуктам гликозилирования, тогда как ранние метаболические нарушения, приводящие к накоплению оксоальдегидов и снижению потенциала антиоксидантной системы, рассматривались как дополнительные факторы в патогенезе этого заболевания. В данное время достигнут значительный

прогресс в изучении молекулярных основ диабета и сопутствующих ему осложнений и в значительной мере раскрыта роль ранних продуктов гликозилирования [14,18].

Следует указать, что очень важное место в регуляции тканевого метаболизма занимают никотинамидные нуклеотиды: изменение уровня их окисленных (НАД - никотинамидадениндинуклеотид и НАДФ - никотинамидадениндинуклеотид фосфат) или восстановленных форм (НАД·Н и НАДФ·Н) могут ускорять или замедлять протекание окислительно-восстановительных реакций. Соотношение свободных форм окисленного и восстановленного НАДФ оказывает выраженное воздействие на направленность и интенсивность целого ряда важнейших катаболических и анаболических процессов в организме [8,9,13,17,19,20,24].

Необходимо учитывать, что никотинамид является не токсичным ингибитором ядерного фермента поли (АДФ-рибоза)-полимераза — ПАРП, который в условиях диабета активируется и интенсивно расщепляет НАД с освобождением соединений рибозы. Последние необратимо повреждают ядерные белки, нарушая процессы транскрипции и генной экспрессии. Наряду с этим, нарушаются энергетические процессы, реакции гликолитического повреждения глюкозы, ингибируется фермент глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа, что приводит к активации протеинкиназы С и ядерного фактора κВ (NF-κB). Кроме того, значительно стимулируется образование провоспалительных цитокинов, таких как: тумор некрозного фактора α, интерлейкина-6, интерлейкина-1β и резко усиливается образование супероксидных радикалов [21,22].

В настоящее время ведется поиск новых методов лечения и профилактики этого заболевания, направленных на выяснение ключевых молекулярных механизмов диабетической ретинопатии.

Имеются экспериментальные данные, что при моделировании стрептозотоцинового диабета применение липофильной формы витамина В1 («Мильгамма») и комплекса аминокислот («Факовит») оказывает нормализующее действие на метаболизм сетчатки, что проявлялось в снижении уровня оксоальдегидов и активации глутатионовой антиоксидантной системы при развитии экспериментального стрептозотоцинового диабета, способствует снижению повышенного уровня восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в сетчатке, а также обеспечивает стабилизацию мембран лизосом пигментного эпителия сетчатки [5,6,7].

Было установлено, что включение препарата витамина В₆ в состав комплексного лечения больных диабетической ретинопатией приводит к существенному снижению в крови концентрации оксоальдегидов, основных патохимических элементов процессов гликозилирования, повреждающих белковые и мембранные структуры нервной ткани и эндотелия сосудов. Применение препаратов витамина В₆ в начальный период экспериментального диабета в значительной мере позволяет предотвратить ингибирование ферментов антиоксидантной системы [3].

Целью данной работы было: изучение клинической эффективности применения никотинамид-содержащих препаратов у больных начальными формами диабетической ретинопатии.

Материал и методы исследования

Исследования были проведены на 107 пациентах. Из них 52 пациента (104 глаза) — группа сравнения, больные с диабетической ретинопатией, которые получали традиционную терапию, 55 пациентов (110 глаз) - основная группа, больные с диабетической ретинопатией и сочетанным применением цитофлавина и катахрома (цитофлавин вводили внутривенно капельно в 200 мл 0,9% раствора NaCl в течение 10 дней, а затем - по 2 таблетки 2 раза в день в течение 25 дней, катахром закапывали по 1 капле 3 раза в день).

Офтальмологическое обследование больных включало изучение остроты зрения по таблицам Головина–Сивцева, офтальмоскопии в условиях медикаментозного мидриаза с использованием налобного бинокулярного офтальмоскопа.

Для проведения сравнительного анализа данных о состоянии глазного дна пациентов, получаемых при наблюдении больных, и возможности их статистической обработки, в работах Павлюченко К.П. и Олейник Т.В. разработана схема балльной оценки признаков проявления ДР. К признакам ДР, которые учитывались у пациентов за время наблюдения, относились: микроаневризмы, микрогеморрагии, наличие твердых или мягких экссудатов, интратретинальные микрососудистые аномалии, венозные петли, ретинальные и преретинальные геморрагии, наличие диабетической макулопатии, отек сетчатки, неоваскуляризация, фиброзная пролиферация. Таблица балльной оценки выраженности перечисленных признаков, предложенная авторами приведена ниже.

Схема оценки выраженности патологических изменений глазного дна пациентов в исследуемых группах

Сетчатка

Микроаневризмы: нет	0
есть в 1-2 полях	1
в 3-5 полях	2
Микрогеморрагии: нет	0
есть в 1-2 полях	1
в 3-5 полях	2
Твердые или мягкие экссудаты: нет	0
в одном поле	1
более чем в одном поле	10
Инtrarетинальные микрососудистые аномалии (ИРМА):	
нет	0
в 1-3 полях	5
в 3-5 полях	10
Ретинальная неоваскуляризация: нет	0
есть	10
Диабетическая макулопатия (любые проявления – отек и твердые экссудаты):	
нет	0
есть	10
Крупные ретинальные и преретинальные кровоизлияния:	
нет	0
есть	10
Распространенный отек сетчатки: нет	0
есть	10
Венозные петли: нет	0
одно поле	1
более одного поля	5
Четкообразность венул: нет	0
есть	10

В исследование включались пациенты с начальными формами диабетической ретинопатии, офтальмоскопическим признакам, соответствующим НПДР в таблице балльной оценки проявлений ретинопатии присваивался минимальный балл, а общее состояние глазного дна оценивалось по их сумме. Такая система оценки помогла проследить динамику состояния диабетической ретинопатии и произвести ее статистическую обработку [4].

Полученные результаты и их обсуждение

Данные о распределении пациентов с диабетической ретинопатией основной и контрольной групп на момент начала наблюдения представлены в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов с диабетической ретинопатией основной и контрольной групп на момент начала наблюдения

Баллы	Группы наблюдения			
	Контрольная		Основная	
	n	%	n	%
от 1 до 2	82	78,8	84	76,4
от 3 до 5	22	21,2	26	23,6
свыше 5	0	-	0	-
Всего глаз	104	100	110	100

Примечания: в табл. 1-2 n - количество глаз; % - изменение данных в относительных единицах по отношению к общему числу глаз в каждой группе.

Исходное состояние больных основной и контрольной групп по степени выраженности признаков ДР статистически достоверно не отличалось. Из данных таблицы 1 видно, что в 78,8% в контрольной и в 76,4% в основной группе ДР проявлялась в виде микрогеморрагий или микроаневризм, без других изменений (имели оценку 1-2 балла), а в 21,2% в контрольной группе и в 23,6% в основной группе, имели оценку состояния сетчатки от 3 до 5 баллов.

Данные о распределении пациентов с диабетической ретинопатией основной и контрольной групп через 1,5 года наблюдения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациентов с диабетической ретинопатией основной и контрольной групп через 1,5 года наблюдения

Баллы	Группы наблюдения			
	Контрольная		Основная	
	n	%	n	%
от 1 до 2	1	1	47	42,7
от 3 до 5	99	95,2	62	56,4
свыше 5	4	3,8	1	0,9
Всего глаз	104	100	110	100

Как видно из данной таблицы в основной группе больных сохранилось достоверно больший процент (42,7%) по сравнению с

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

контрольной (1%) числа глаз с начальными признаками ДР в виде микроаневризм и микрокровоизлияний, а в 95,2% в контрольной и 56,4% в основной группе имели оценку состояния сетчатки от 3 до 5 баллов.

При сравнении полученных данных в сроки наблюдения 1,5 года прогрессирование признаков ДР в развитую непролиферативную и препролиферативную стадию (выше 5 баллов) у пациентов контрольной группы наблюдалось в 3,8%, а в основной в 0,9%.

Данные о сравнительной оценке выраженности проявлений диабетической ретинопатии в основной и контрольной группах в динамике наблюдения представлены в виде величины среднего балла в таблице 3.

Таблица 3

Сравнительная оценка среднего балла выраженности проявлений диабетической ретинопатии в основной и контрольной группах в динамике наблюдения

Группа	Статистические показатели	Период наблюдения	
		Начало наблюдения	Через 1,5 года
Контрольная	n	104	104
	M	1,72	4,14
	SD	0,80	0,61
	%	100	240,7
Основная	n	110	110
	M	1,71	2,91
	SD	0,78	1,20
	%	100	170,2

Примечания: n - количество глаз; % - изменение данных в относительных единицах через 1,5 года по отношению к началу наблюдения в каждой группе.

Как видно из представленных данных, в начале наблюдения в контрольной группе пациентов сравнительная балльная оценка патологических изменений составила $1,72 \pm 0,80$, при этом размер среднего ранга был равен 108,50. А через 1,5 года в этой же группе наблюдалось отчетливое возрастание патологических изменений на глазном дне, характерных для ДР. В этих условиях средний балл выраженности проявления диабетической ретинопатии равнялся $4,14 \pm 0,61$, при этом сравнительная ранговая оценка составила - 140,76.

В основной группе пациентов в начале наблюдения сравнительная балльная оценка составляла $1,71 \pm 0,78$, а средний ранг - 106,55. Через 1,5 года наблюдения отмечалось умеренное нарастание выраженности

патологических изменений со стороны сетчатой оболочки. При балльной оценке состояния глазного дна, средний показатель составлял $2,91 \pm 1,20$, при этом величина среднего ранга равнялась - 76,05.

Общий анализ результатов исследования степени выраженности клинических признаков диабетической ретинопатии на основании дискретной оценки развития патологических изменений выявленных при офтальмоскопии глазного дна пациентов контрольной и основной групп позволяет заключить, что применение медикаментозных препаратов, содержащих никотинамид, оказывало отчетливое тормозящее влияние на развитие диабетического поражения сетчатки у больных с начальной стадией заболевания. Средняя балльная оценка офтальмологически выявленных патологических изменений в сетчатке за период наблюдений (1,5 года) у больных, получавших никотинамидные препараты возрастала на 70,2%, а у больных без препаратов - на 140,7%.

Таким образом, как данные представленных клинических исследований, так и результаты наших экспериментальных работ о влиянии витамина В3 на биохимические и биофизические показатели сетчатки у животных со стрептозотоциновым диабетом, можно рассматривать как обоснование для включения препаратов никотинамида в комплекс медикаментозной терапии начальных форм диабетической ретинопатии.

Выводы

Включение в схему медикаментозного лечения препаратов, содержащих никотинамид (катахром и цитофлавин) позволило отчетливо замедлить прогрессирование диабетической ретинопатии. В этих условиях в основной группе пациентов, получавших указанные препараты, выраженность патологических изменений на глазном дне через 1,5 года нарастала в меньшей степени по сравнению с контрольной группой: в 1,7 и 2,4 раза соответственно.

Литература

1. Александровский А.Я. Молекулярные механизмы развития диабетических осложнений / А.Я. Александровский // Биохимия. - 1998. - Т. 63, № 11. - С. 1470-1479.
2. Веселовская З.В. Осложнения сахарного диабета со стороны органа зрения / З.В. Веселовская // Практична ангіологія. - 2006. - № 3. - С. 56-58.
3. Могілевський С.Ю. Ефективність використання коферментної форми вітаміну В₆ в комплексі лікування непроліферативної діабетичної ретинопатії: 6 місяців спостережень / С.Ю. Могілевський, О.Л. Чуйко // Ві-

сник морської медицини. – 2011. – № 3 (53) [Матеріали конференції “Коферменти у медичній практиці”]. – С. 118-120.

4. Наследов А. SPSS компьютерный анализ данных в психологии и социальных науках / А. Наследов. – СПб.: Питер, 2005. – 416 с.

5. Олейник Т.В. Современные патогенетически ориентированные пути профилактики и лечения начальных стадий диабетической ретинопатии: автореф. дис. ... докт. мед. наук: спец. 14.01.18 «Офтальмология» / Т.В. Олейник. – Одесса, 2010. – 25 с.

6. Павлюченко К.П. Исследование окислительно-восстановительного состояния никотинамидных коферментов в сетчатке при моделировании стрептозотоцинового диабета / К.П. Павлюченко, Т.В. Олейник // Офтальмолог. журн. – 2004. – № 5. – С. 70-73.

7. Павлюченко К.П. Состояние лизосомальных мембран пигментного эпителия сетчатки и процессов пероксидации при введении комплекса функционально-связанных коферментов животным со стрептозотоциновым диабетом / К.П. Павлюченко, Т.В. Олейник // Актуальні питання медичної науки та практики: зб. наук. праць. – 2006. – Вип. 70, кн. 2. – С. 209-216.

8. Alenzi F.Q. Effect of nicotinamide on experimental induced diabetes / F.Q. Alenzi // Iran J. allergy asthma immunol. – 2009. – Vol. 8, № 1. – P. 11-18.

9. Belenky P. NAD⁺metabolism in health and disease / P. Belenky, K.L. Bogan, C. Brenner // TRENDS in Biochem. Sci. – 2006. – Vol. 32. – P. 12-19.

10. Bloomgarden Z.T. Diabetic retinopathy and diabetic neuropathy / Z.T. Bloomgarden // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, № 3. – P. 760-765.

11. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications (a unifying mechanism) / M. Brownlee // J. Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615-1625.

12. Cai X-L. Risk factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients / X-L. Cai, F. Wang, L. Ji // Chin. Med. J. – 2006. – Vol. 119, №10. – P. 822-826.

13. Crino A. A two year observational study of nicotinamide and intensive insulin therapy in patients with recent onset type 1 diabetes mellitus / A. Crino, R. Schiaffini, P. Ciampalini // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 18. – P. 749-754.

14. Diabetic retinopathy / D.S.Fong, L.P. Aiello, F.L. Ferris, R.K. Klein // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27, № 10. – P. 2540-2553.

15. Kern T.S. Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy / T.S. Kern, R.L. Engerman // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P. 1636-1642.

16. Lang G.E. Pharmacological treatment of diabetic retinopathy / G.E. Lang // Ophthalmologica. – 2007. – Vol. 221, № 2. – P. 112-117.

17. Lin S-J. Nicotinamide adenine dinucleotide, a metabolic regulator of transcription, longevity and disease / S-J. Lin, L. Guarente // Curr. Opin. Cell Biol. – 2003. – Vol. 15. – P. 241-246.

18. Lorenzi M. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina / M. Lorenzi, C. Gerhardinger // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. – P. 791-804.

19. Sauve A.A. NAD⁺ and vitamin B₃: from metabolism to therapies / A.A. Sauve // J. Pharm. Exp. Ther. – 2008. – Vol. 324. – P. 883-893.

20. Stevens M.J. Nicotinamide reverses neurological neurovascular deficits in streptozotocin diabetic rats / M.J. Stevens, F. Li, V.R. Drel // J. Pharm. Exp. Ther. – 2006. – P. 1-20.

21. Obrosova I.G. Role of Poly(ADP-Ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy / I.G. Obrosova, F. Li, O.I. Abatan // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 711-720.

22. Obrosova I.G. Oxidative-nitrosative stress and poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activation in experimental diabetic neuropathy / I.G. Obrosova, V.R. Drel, P. Pacher // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 3435-3441.

23. Vidal J. Effects of nicotinamide and intravenous insulin therapy in newly diagnosed type 1 diabetes / J. Vidal, M. Fernandez-Balsells, E. Aguilera // Diabetes Care. – 2000. – Vol. 23, № 3. – P. 360-364.

24. Wang J. A local mechanism mediates NAD-dependent protection of axon degeneration / J. Wang, Q. Zhai, Y. Chen // J. Cell Biol. – 2005. – Vol. 170. – P. 349-355.

25. Wilkinson-Berka J. Update on the treatment of diabetic retinopathy / J. Wilkinson-Berka, A. Miller // The Scien. World J. – 2008. – Vol. 8. – P. 98-120.

Резюме

Ахмад Абед Аль Рахім Абдаллах Акрабаві, Сакович В.М. Вивчення клінічної ефективності застосування нікотинамід утримуючих препаратів у хворих початковими формами діабетичної ретинопатії.

Нами проведено дослідження впливу нікотинамід утримуючих препаратів (цитофлавін і катахрома) на клінічні зміни у хворих початковими формами діабетичної ретинопатії. Доведено, що застосування препаратів надавало виразний гальмівний вплив на розвиток діабетичного ураження сітківки у хворих з початковою стадією захворювання.

Ключові слова: непроліферативна діабетична ретинопатія, нікотинамід утримуючі препарати, лікування.

Резюме

Ахмад Абед Аль Рахім Абдаллах Акрабаві, Сакович В.Н. Изучение клинической эффективности применения никотинамид содержащих препаратов у больных начальными формами диабетической ретинопатии.

Нами проведено исследование влияния никотинамид содержащих препаратов (цитофлавина и катахрома) на клинические изменения у больных начальными формами диабетической ретинопатии. Доказано, что применение препаратов оказывало отчетливое тормозящее влияние на развитие диабетического поражения сетчатки у больных с начальной стадией заболевания.

Ключевые слова: непролиферативная диабетическая ретинопатия, никотинамид содержащие препараты, лечение.

Summary

Ahmad Abed Al Raheem Abdallah Aqrabawi, Sakovich V.N. The study of the clinical efficacy of nicotinamide-containing drugs in patients with initial forms of diabetic retinopathy.

We investigated the effect of nicotinamide containing drugs (cytoflavin and catachrom) to clinical changes in patients with initial forms diabetic retinopathy. Proved that after a course of drug has a clear inhibitory effect on the development of diabetic retinal lesions in patients with early stage disease.

Key words: non-proliferative diabetic retinopathy, nicotinamide containing drugs treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. А.М. Петруня