

С.А. Жидков, Ю.В. Кузьмин, Д.В. Гомбалеvский

Применение миорелаксантов центрального действия в комплексном лечении и профилактики осложнений диабетической ангиопатии нижних конечностей. (Обзор литературы)

Белорусский государственный медицинский университет

Военно-медицинский факультет

Кафедра военно-полевой хирургии

4-ая городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко

Приведена структура и эпидемиология осложнений диабетической ангиопатии нижних конечностей. На основании широкого обзора русскоязычной и зарубежной литературы доказана важность наличия повышенного тонуса и спазма скелетной мускулатуры в патогенезе осложнений диабетической ангиопатии нижних конечностей, а также важность воздействия на него, в комплексном лечении, современными лекарственными препаратами – миорелаксантами центрального действия (толперизона гидрохлорид).

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, хроническая ишемия нижних конечностей, повышенный тонус скелетной мускулатуры, миорелаксанты центрального действия, толперизона гидрохлорид.

S.A. Zhidkov, Yu.V. Kuz'min, D.V. Gombalevskiy Use of muscle relaxants of central effect in complex treatment and prophylaxis of complications of lower limbs diabetic angiopathy (Literature survey) It was given the structure and the epidemiology of complications of lower limbs diabetic angiopathy. On the basis of a wide review of Russian and foreign literature it was proved the importance of presence of higher tonus and the skeletal musculature spasm in pathogenesis of complications of lower limbs diabetic angiopathy as well as the importance of exposure on it in complex treatment by contemporary pharmaceuticals - muscle relaxants of central effect (tolperisone hydrochloride).

Key words: diabetes mellitus, lower limbs diabetic angiopathy, lower limbs chronic ischemia, higher tonus of skeletal musculature, muscle relaxants of central effect, tolperisone hydrochloride.

В настоящее время сахарный диабет (СД) остается одной из самых сложных задач теоретической и практической медицины. На сегодняшний день на земном шаре СД страдает более 110 млн. человек [65,73]. Ежегодно количество вновь диагностируемых случаев составляет 5-7% по отношению к общему числу больных, что ведет к его удвоению каждые 12-15 лет и по прогнозам экспертов к 2025 году число больных СД может составить 250 млн. человек. Только в России количество зарегистрированных больных приближается к 3 миллионам человек. В Республике Беларусь около 4 % населения страдает СД, из них примерно у 3 % больных выполняют ампутации нижних конечностей и только 20 % диабетиков доживают до среднего возраста [49]. Во многих экономически развитых странах СД, в связи с этим, стал не только медицинской, но и социальной проблемой. Большая социальная значимость сахарного диабета заключается не только в том, что он приводит к ранней инвалидизации, что обусловлено развитием сосудистых

осложнений, но и влечет за собой высокую смертность, занимающую третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [2,3,19,20,32,35,54].

Одним из характерных проявлений СД, как инсулинозависимого, так и инсулиннезависимого, является диабетическая ангиопатия (ДА), носящая генерализованный характер и играющая значительную роль в генезе заболевания, его осложнений и исхода [3,20,36,45,50,53,59].

Диабетическая ангиопатия (*angiopathia diabetica*; греч. *angeion* сосуд + *pathos* страдание, болезнь) — генерализованное поражение кровеносных сосудов (главным образом капилляров) при сахарном диабете, заключающееся в повреждении их стенок и сочетающееся с нарушением гемостаза. Диабетическую ангиопатию принято делить на диабетическую микроангиопатию и диабетическую макроангиопатию, при которой чаще поражаются сосуды сердца и нижних конечностей. Полагают, что ведущую роль в развитии ДА играют гормонально-метаболические нарушения, характерные для сахарного диабета. [3,4,20].

Больше всего дискуссий в настоящее время вызывают вопросы о соотношении микро - и макроангиопатий [7,32]. В публикациях начала 90-х годов было распространено мнение, что ведущую роль в развитии гнойно-некротических процессов на нижних конечностях при СД играет микроангиопатия [16]. Позднее акцент в патогенезе осложнений СД делался на сочетании микро - и макроангиопатий.

По мнению большинства исследователей диабетическая макроангиопатия представляет собой атеросклеротический процесс, имеющий ряд особенностей у больных СД: более дистальная локализация, более молодой возраст больных, мультифазное и двустороннее поражение, относительно частое возникновение у женщин [19,32].

При продолжительности СД более 10-15 лет у больных начинают манифестировать ДА, в частности ДА нижних конечностей (ДАНК) [3,4,20]. Международный Консенсус по диабетической стопе (1999) так определяет данный термин: " Под диабетической ангиопатией нижних конечностей понимают наличие таких клинических признаков, как отсутствие пульса на артериях стоп, анамнез перемежающейся хромоты, наличие болей покоя и/или изменений, выявленных при неинвазивном сосудистом обследовании, указывающих на нарушение кровообращения " [32]. Таким образом, речь идет об окклюзионном поражении магистральных артерий нижних конечностей атеросклеротическим процессом. Следствием этого является нарушение качества жизни больного СД из-за болей, трофических нарушений мягких тканей в области голени и стоп. Такие больные, минимум 2 раза в год, находятся на стационарном лечении и (или) проходят курсы лечения в дневных стационарах поликлиник по месту жительства, и это происходит в трудоспособном возрасте. Но эффект от такого лечения не всегда положительный. Зачастую оно заканчивается «этапными» ампутациями, что соответствует инвалидизации трудоспособного человека [21].

А.С. Ефимовым предложена следующая классификация ДАНК: 1 — доклиническая стадия — патологические изменения выявляются лишь при специальном исследовании; 2 — функциональная стадия — изменения отмечаются при ходьбе; 3 — органическая стадия — появление трофических нарушений; 4 — язвенно-

некротическая стадия — возникновение трофических язв, нарушение трофики вплоть до развития некроза [20].

У больных с ДАНК, из-за обычно сопутствующей диабетической нейропатии, наблюдают снижение тактильной чувствительности и интенсивности болевых ощущений. Если у здорового человека минимальная травма кожи стопы вызывает боль и изменение походки, то у больного сахарным диабетом эта реакция отсутствует. При осмотре у них обнаруживают различные проявления так называемой диабетической дермопатии: пигментацию кожи голени («пятнистая голень»), волдыри, гиперкератоз подошвы, утолщение и деформацию ногтей, а также отечность лодыжек, атрофию мышц. Выявляют уменьшение потоотделения, снижение болевой, температурной, вибрационной, тактильной чувствительности. Пульсация на периферических сосудах стопы, как правило, сохранена, но больного беспокоит онемение ног, повышенная их чувствительность к охлаждению. Из-за уменьшения потоотделение развивается сухость кожи, приводящая к появлению трещин, воспалению или хроническому дерматиту. Нарушение кровотока ведет к образованию мозоли, а затем к изъязвлению и гангрене [20,32,82]. Таким образом, комбинация различных факторов, прежде всего периферической нейропатии, ангиопатии и деформаций (диабетической артропатии) приводит к повышению риска образования язв, которые по данным различных эпидемиологических исследований характеризуются частотой 4–10% и ежегодной заболеваемостью 2–3% среди популяции больных диабетом [74].

В США из 14 млн. больных, страдающих сахарным диабетом, у 2 млн. имеется язвенное поражение стоп, которое в 85% наблюдений предшествует ампутации и влечет за собой дорогостоящее лечение в стационаре. На этих больных приходится 20% всех госпитализаций в хирургический стационар и 50% всех нетравматических ампутаций [63,64,75,82].

По данным ряда авторов, от 50 до 70% от общего количества всех выполненных ампутаций нижних конечностей приходится на долю больных сахарным диабетом [8,24,34]. М. Levin и соавт. (1983) сообщают, что в США ангиопатии нижних конечностей встречаются у 16-58% больных диабетом и ампутации у таких больных производятся в 5-15 раз чаще, чем у больных без диабета [4,68].

Несмотря на успехи фармакологии (совершенствование инсулинов, появление более эффективных антибиотиков, сосудистых препаратов), количество больных, подвергающихся высоким ампутациям нижних конечностей по поводу диабетических поражений, продолжало неуклонно увеличиваться. В этой связи в 1989 году под эгидой ВОЗ в Италии была провозглашена Сент-Винсентская Декларация, одной из целей которой являлась разработка и внедрение профилактических мероприятий у больных сахарным диабетом, снижающих количество высоких ампутаций на 50%. Декларация определила СД как один из первых приоритетов национальных систем здравоохранения всех без исключения стран мира [2,32].

Успехи здравоохранения в достижении целей Сент-Винсентской Декларации очевидны, в том числе снижении на 50% количества ампутаций. Но число последних остается высоким и даже наблюдается их рост. В то время как отчеты здравоохранения Швеции и Голландии [67] указывают на снижение числа ампутаций нижних конечностей вследствие диабета, исследованиями,

проведенными в Германии [79], не обнаружено их уменьшения. Статистика национальных регистров еще менее утешительна и свидетельствует о 45% увеличении общего количества ампутаций в Англии с 1990 по 1994 годы [51] и, аналогично, в Шотландии в период между 1993 и 1998 годами. Структуру ампутаций при этом составляют ампутации пальцев в 25% случаев, ампутации на уровне голени и стопы в 50% случаев, бедра у 25% больных [62].

По данным американских авторов, с 1989 по 1992 г. у больных СД выполнено 51605 ампутаций нижних конечностей: на уровне пальцев стопы (24%), стопы (5,8%), ниже уровня коленного сустава (38,8%), выше этого уровня (21,4%), экзартикуляция бедра и другие нестандартные ампутации (10%). По данным Бомбейского института диабета, более 10% всех госпитализаций были связаны с лечением стопы у больных СД; кроме того, более 70% больных нуждались в хирургическом вмешательстве, которое в 40% случаев сопровождалось ампутацией (как локальной, так и высокой). Увеличение общего числа ампутаций частично может быть объяснено улучшением регистрации, а также эпидемическим ростом распространенности самого сахарного диабета. Если экстраполировать полученные данные на мировой уровень, то количество ампутаций у больных сахарным диабетом в глобальном аспекте составит 55 ампутаций в час [80]. По данным Минздрава РФ, в 1983 г. было выполнено 11240 высоких ампутаций нижних конечностей вследствие развития диабетической гангрены, а частота повторных ампутаций в течение 5 лет у больных СД достигает 14-49%. Послеоперационные осложнения наблюдались у 64% больных, средние сроки пребывания в стационаре 58,2 – 65,7 дней, а у каждого второго продолжительность жизни после операции не превышает двух лет [35,46]. Кроме того, эти пациенты утрачивают способность к активной жизни, передвигаются только в пределах квартиры [8]. Из-за безысходности, обреченности, одиночества, беспомощности после произведенной ампутации у больных развиваются злоба, агрессивность, страх, неврастения. Через 3 года после ампутации погибают около 50-60%, а через 5 лет - до 80% больных пожилого и старческого возраста. Среди больных СД широко распространены тревожно-депрессивные и астеноневротические нарушения психики (у 71,8 % больных), что главным образом связано с беспокойством по поводу возможности высокой ампутации нижней конечности [22].

За последние 20 лет отношение к ампутациям изменилось в сторону максимально возможного сохранения конечности. При стремлении снизить уровень ампутации вмешательства нередко выполняются в условиях недостаточной микроциркуляции, что в свою очередь приводит к увеличению числа таких послеоперационных осложнений, как некроз мягких тканей в зоне вмешательства, нагноение послеоперационной раны и т.д. Поэтому сегодня актуальной является разработка методов исследования, уточняющих адекватность уровня ампутации [32].

Профилактика и лечение осложнений ДАНК у больных СД в наши дни остается актуальной проблемой, несмотря на наличие большого количества работ посвященных этой теме. Это связано с рядом причин:

- общим старением населения нашей страны в целом и больных СД в частности;
- увеличением количества больных СД как 1-го, так и 2-го типа;
- изменениями иммунореактивности организма обусловленными рядом экологических и социально-экономических факторов;

- изменившимся характером течения инфекционных процессов;
- появлением новых лекарственных препаратов и их форм;
- совершенствование методов диагностики и появлением современной диагностической аппаратуры;
- высокой частотой поражения всех органов и систем у больных СД [21].

Лечение больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, а именно они являются основными осложнениями ДАНК, представляет трудную задачу, и даже при использовании всех современных методов лечения у 25-50% больных приходится прибегать к высоким ампутациям конечности, чаще всего на уровне бедра [5,14,15,48].

Плохие результаты лечения гнойно-некротических изменений тканей при СД обусловлены несколькими причинами:

- 1) нарушением тканевого кровообращения за счет поражения мелких сосудов, к которым нередко присоединяются окклюзии магистральных сосудов атеросклеротического генеза [6,20,32,33,35];
- 2) глубокими нарушениями всех видов обмена в организме, ведущих к развитию ацидоза, гипоксии и метаболической интоксикации [17];
- 3) снижение иммунитета, о чем свидетельствуют лимфопения, дисбаланс субпопуляций, Т-лимфоцитов (хелперов и супрессоров), накоплению в крови иммунных комплексов, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов [6,23];
- 4) наличием ассоциации анаэробно-аэробной микрофлоры в очагах гнойного воспаления, что затрудняет проведение антибактериальной терапии [35].

Возможности ангиохирургического лечения, у этой категории больных ограничены вследствие преимущественного поражения периферического русла, склонности к тромбозам, гнойно-септическим осложнениям, сопровождающимся, как правило, декомпенсацией углеводного и жирового обмена веществ. В этих условиях особое значение приобретают рациональное консервативное лечение и хирургические вмешательства, такие как поясничная симпатэктомия (ПСЭ), реваскуляризирующая остеотрепанация (РОТ), способствующие улучшению тканевого кровотока и коллатерального кровообращения пораженной конечности [38,39,46].

Консервативное лечение данного состояния сложное, комплексное [55,60,61]. Результаты его во многом зависят от выбора и эффективности лекарственной терапии, а это диктует необходимость поиска новых методов и подходов к данной проблеме для выработки наиболее оптимальных схем лечебной тактики [9,12,16,29]. Всем больным с осложнениями ДАНК рекомендуется коррекция гликемии инсулинами короткого действия не реже 4 (6) раз в сутки до стабилизации уровня глюкозы крови в пределах 7 - 10 ммоль/л. Учитывая полимикробный ассоциативный характер микрофлоры инфицированных очагов на стопе диабетика с участием нескольких аэробных и анаэробных возбудителей, во всех случаях показана антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра действия. Выраженные нарушения коагуляции у больных с СД требуют назначения антикоагулянтов. К вопросу использования вазоактивных препаратов при данной патологии большинство авторов подходит с известной осторожностью ввиду их

низкой эффективности при тяжелой ишемии и риска развития геморрагических осложнений [7,18,27,43,44].

При назначении консервативного лечения важно помнить, что постоянным компонентом ДАНК является ангиоспазм и повышение тонуса скелетной мускулатуры. Спастическое состояние скелетной мускулатуры при физической нагрузке, сдавливая и так суженные сосуды, ухудшает кровоснабжение сегментов конечности. Возникающая ишемия провоцирует возникновение болевого синдрома. Вся ноцицептивная (специфическая болевая) импульсация поступает через задние корешки в нейроны задних рогов спинного мозга, откуда по ноцицептивным путям достигает головного мозга. Одновременно болевые импульсы активируют - и - мотонейроны передних рогов спинного мозга. Сенсомоторный рефлекс реализуется как в автономном режиме, так и под контролем ЦНС. Активация передних мотонейронов приводит к спазму мышц, иннервируемых данным сегментом спинного мозга. При мышечном спазме происходит стимуляция ноцицепторов самой мышцы. В спазмированных мышцах развивается локальная ишемия, что вызывает вазомоторные и нейроdistрофические изменения в тканях и еще большую активацию ноцицепторов мышечного волокна. Таким образом, спазмированная мышца становится источником дополнительной импульсации в клетки задних рогов того же сегмента спинного мозга. Усиленный поток болевой импульсации соответственно повышает активность передних рогов спинного мозга, что ведет к еще большему спазму мышц [1]. С другой стороны, данные исследований свидетельствуют, что под действием ишемии повышается концентрация медиаторов боли в мышечной ткани (в т.ч. брадикинина, серотонина, простагландинов), из-за чего снижается порог раздражимости механорецепторов. Таким образом, ишемия усугубляет болевые расстройства, что приводит к образованию порочного круга, ведущего к усилению мышечного спазма и сопровождающей его боли [41]. Замыкается «порочный круг»: ишемия - боль - спазм мышцы – ишемия.

Возможность устранения патологически повышенного тонуса скелетной мускулатуры при периферических расстройствах артериального кровообращения является новой возможностью в комплексе лечебных мероприятий у больных с ДАНК [11]. Выбор препаратов, снижающих мышечный тонус, – миорелаксантов центрального действия – невелик. Лечение проводится длительно. Поэтому идеальный антиспастический препарат должен, наряду с обязательной высокой клинической эффективностью, иметь минимальную выраженность побочных эффектов. Однако широко известное седативное действие подавляющего большинства препаратов данной группы ограничивает их применение краткосрочным периодом, часто недостаточным для развернутого терапевтического эффекта [52,78].

Одним из средств, отвечающим таким требованиям и по нашему мнению необходимым для комплексного лечения и профилактики осложнений ДАНК, может быть препарат мидокалм, который, действуя на каждое звено «порочного круга» «разрывает» его [37,58,68,71,75]. Мидокалм (1-Пиперидино-2-метил-3-паратоллилпропанона-3-гидрохлорид; синонимы: Menopatul, Mideton, Miodom, Mydeton, Pipetopropalone, Tolperison hydrochloride) представляет собой миорелаксант центрального действия, содержащий толперизон в качестве действующего

вещества. В последние 30 лет он зарекомендовал себя как высокоэффективное и безопасное средство в лечении ишемических синдромов, связанных с болями, нарушением трофики и повышением тонуса мышц. Толперизон гидрохлорид, синтезированный в Венгрии в 1955 г. исследователями венгерской фармацевтической компании «Рихтер Гедеон Рт.» под руководством К. Nador [70], поначалу воспринимался как препарат, увеличивающий периферический кровоток. Последующие исследования L. Keller и соавт. показали, что мидокалм оказывает миорелаксирующее действие центрального генеза, в результате чего препарат получил статус классического миорелаксанта центрального действия [66]. Последующее глубокое изучение механизмов действия обнаружило многоуровневое воздействие препарата: тормозное влияние на уровне окончаний периферических нервов, на уровне корешков спинного мозга (снижение патологически повышенной спинномозговой рефлекторной активности) и на уровне ствола, преимущественно на уровне каудальной области ретикулярной формации [57]. Ведущим в этих воздействиях признается мембраностабилизирующий эффект, который, как показали исследования Н. Okada и соавт. [71], достаточно быстро истощается.

Данный препарат относится к группе противопаркинсонических средств [47]. Миорелаксирующее действие осуществляется за счет влияния препарата на периферические нервы, спинной мозг, ретикулярную формацию. Стабилизация мембран и местноанестезирующее действие мидокалма приводит к торможению болевых и неболевых моно- и полисинаптических рефлексов, влиянию на ретикулоспинальные усиливающие и тормозящие тракты [9,13,36,47,50].

Кроме того, препарат оказывает действие на сосудистую систему, так как обладает слабым атропиноподобным, антиму斯卡риновым, антиадренэргическим (через альфа-адренорецепторы) эффектом. Таким образом, препарат обладает как ганглиоблокирующим, так и спазмолитическим действием, что способствует усилению периферического кровотока вследствие вазодилатации. При внутривенном введении мидокалм усиливает лимфообращение [9]. В результате вазодилатации и улучшения микроциркуляции в спазмированных, ишемизированных мышцах мидокалм уменьшает выраженность отеков, устраняет дисбаланс кининов и повышает порог болевой чувствительности [1].

Учитывая вышеизложенное, становится понятным такой эффект мидокалма, как улучшение на фоне его приема углеводного обмена: препарат улучшает периферическое кровообращение за счет ганглиоблокирующего и спазмолитического эффектов, и в связи с этим улучшается кровоснабжение внутренних органов, в том числе поджелудочной железы. Выработка эндогенного инсулина увеличивается, усвоение глюкозы тканями улучшается и, кроме того, стимулируется синтез белков и жирных кислот, что наряду с улучшением углеводного обмена корректирует общий обмен веществ в организме [9,10,77].

Фармакокинетика. Всасывание мидокалма, при пероральном пути введения, происходит в тонком кишечнике. Максимальная концентрация в плазме отмечается через 0.5 - 1 ч. В связи с интенсивным метаболизмом при «первом прохождении» через печень биодоступность препарата составляет 17 %. Период полувыведения после внутривенного применения — 1.5 часа, после приема внутрь — 2.5 часа. В

течение 24 часов менее 0.1 % дозы мидокалма выводится с мочой в неизменном виде.

Показаниями к применению препарата являются 1) органические неврологические заболевания, сопровождающиеся усилением тонуса поперечно - полосатой мускулатуры (повреждения пирамидных путей, рассеянный склероз, миелопатия, энцефаломиелит и т. п.); 2) гипертонус мышц; 3) мышечные спазмы; 4) мышечная контрактура; 5) ригидность; 6) спинальный автоматизм; 7) облитерирующие заболевания сосудов (облитерирующий артериосклероз, диабетическая ангиопатия, облитерирующий тромбангиит, болезнь Рейно, системная склеродермия); 8) последствия расстройств сосудистой иннервации (акроцианоз, перемежающаяся ангионевротическая дисбазия); 9) посттромботические расстройства лимфообращения и венозного кровообращения; 10) трофическая язва голени; 11) спастический паралич; 12) энцефалопатии; 13) сочетание гипертонуса с нарушением мышечного тонуса другого типа. При всём этом терапия мидокалмом не только позволяет уменьшить боль, но и снимает тревожность, повышает умственную работоспособность. Противопоказаниями являются: тяжелая миастения, беременность, лактация; с осторожностью необходимо применять препарат у детей. Побочные явления: головная боль, бессонница или сонливость, раздражительность, чувство опьянения, мышечная слабость, гипотензия, тошнота, чувство дискомфорта в животе. Побочные явления незначительны и проявляются редко, легко устранимы посредством понижения дозы [1,9,10,11,36,47,64].

В последние годы, на базах крупных клиник, были проведены исследования по влиянию препарата мидокалм на периферическую гемодинамику у больных СД с ДАНК различной степени тяжести [9,10,11,26].

В ходе исследований изучено влияние мидокалма на динамику субъективного статуса, воздействие препарата на скорость кровотока в артериях стопы с помощью ультразвуковой доплерографии, изменение кровенаполнения с помощью РВГ голени и стоп, изменение констант крови.

Проведенные исследования показали, что при приеме таблетированного препарата внутрь по 50 мг 3 раза в сутки в течение 4-х недель ни у одного больного побочных реакций выявлено не было. У всех больных отмечено уменьшение болей в стопах и мышцах голени, судорог, парестезий. Скорость кровотока на тыльной артерии стопы увеличилась с $42,5 \pm 3,36$ см/сек в начале лечения, до $51,43 \pm 1,38$ см/сек в конце курса [26].

Б.С. Брискин и соавт. [9,10,11] назначали мидокалм по следующим схемам:

1. 100 мг препарата на 20.0 мл физиологического раствора внутривенно медленно 1 раз в день в течение 20 дней с последующим продолжением приема перорально в дозе 150 мг 2 раза в день на протяжении 10 дней;
2. 100 мг препарата на 250.0 мл физиологического раствора внутривенно капельно медленно 1 раз в день в течение 20 дней с последующим продолжением приема перорально в дозе 150 мг 2 раза в день на протяжении 10 дней;
3. 200 мг препарата (по 100 мг внутримышечно 2 раза в день) в течение 20 дней с последующим продолжением приема перорально в дозе 150 мг 2 раза в день на протяжении 10 дней.

Выработка схем зависела от индивидуальной переносимости препарата больными, однако, во всех случаях начинали со схемы 1, исходя из ее эффективности и

экономичности. При этом отмечено, что большинство больных (54%) лучше переносили лечение по схеме 2, чем по схеме 1. У 4% мидокалм назначали по схеме 3 в связи с индивидуальными особенностями переносимости препарата. Как основной метод лечения мидокалм применяли у 9,1% больных, как компонент комплексной терапии у 20,8% больных, в сочетании с комплексной консервативной терапией и хирургическими методами лечения у 70,1% [10].

При подборе схем лечения, переносимость препарата в большинстве наблюдений была удовлетворительной, однако при внутривенном введении все больные отмечали появление умеренно выраженного чувства слабости, головокружения, которые проходили через 5-15 мин после окончания введения препарата. При внутримышечном введении подобных явлений не замечено [9]. Но авторы публикации [9] подчеркивают, что быстрота наступления и качество клинического эффекта более выражены при внутривенном введении препарата, чем при внутримышечном.

При приеме данного препарата было отмечено [9,10,11,26]:

1. значительное уменьшение таких симптомов как парестезии, жжение, онемение, покалывание;
2. улучшение общего самочувствия больных;
3. очищение, гранулирование, появление краевой эпителизации трофических язв и послеоперационных ран на 6-7 сутки терапии мидокалмом с выраженной тенденцией к заживлению (у больных контрольной группы, получавших традиционное лечение, тенденция к очищению трофических язв наблюдалась только на 10-12 сутки);
4. РВГ индекс на стороне поражения в среднем повысился на 0,1.

Несмотря на то, что большинство больных имели различные сопутствующие заболевания, ни в одном случае не было отмечено их обострения [9].

На общепринятые клинические лабораторные исследования, проводимые больным, мидокалм существенного влияния не оказал [9]. Показатели центральной гемодинамики существенных изменений за период наблюдения не претерпели. При исследовании гемостаза выявлено снижение агрегационной активности тромбоцитов. Исследование показателей коагулограммы не выявило достоверной динамики в процессе лечения [11].

Важным преимуществом мидокалма перед другими миорелаксантами является наличие минимального седативного эффекта и мышечной слабости при его приеме. Это преимущество было строго доказано в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [56,72].

Нами была изучена литература последних десяти лет по опыту использования препарата мидокалм. Обращает на себя внимание некоторая односторонняя направленность в диагностических методах оценки эффективности лечения. Практически все авторы [9,10,11,26], использовавшие мидокалм в лечении и профилактики осложнений ДАНК, количественно оценивают улучшение кровотока с помощью реовазографии нижних конечностей и ультразвуковой доплерографии. Спорить трудно, это достаточно достоверные методы исследования. Однако, эти методы исследования дают нам информацию в основном о влиянии этого препарата на магистральный кровоток. А при ДАНК происходят изменения на тканевом уровне и страдает микроциркуляция тканей. Поэтому для более полной и

качественной оценки влияния препарата на улучшение периферического кровотока, необходимо дополнительно использовать такие методы диагностики как термография, определение газового состава крови, капилляроскопия. В частности термография в диагностике сосудистых заболеваний используется уже много лет как неинвазивный и безопасный способ, особенно удобный при необходимости многократных исследований в процессе динамического наблюдения и лечения [25,30,31,78].

Но препарат мидокалм оказывает действие и на другие органы и системы организма, что необходимо учитывать при назначении его больным СД у которых, в большинстве случаев, имеется сопутствующая патология (ИБС, артериальные гипертензии различного генеза, склонность к нарушениям мозгового кровообращения). Поэтому мы считаем, что должны проводиться и учитываться изменения в показателях центральной гемодинамики, реоэнцефалограммы [21].

Из выше изложенного можно сделать следующие выводы:

1. Своевременная диагностика и соответствующее лечение язвенных дефектов стоп у больных СД на амбулаторном этапе имеет решающее значение для профилактики ампутаций.
2. В настоящее время проблема составления программ комплексного лечения для больных с осложнениями ДАНК как на амбулаторном, так и на стационарном этапах лечения еще далека от своего решения.
3. Применение миорелаксантов центрального действия является перспективным направлением в комплексном лечении и профилактики осложнений ДАНК у больных СД.
4. Необходимо дальнейшее изучение влияния толперизона гидрохлорида как на периферическую гемодинамику у больных ДАНК, так и на центральную гемодинамику у этих пациентов с использованием всех имеющихся современных методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян Г.Н., Чуканова Е.И., Никонов А. А. Применение мидокалма при купировании вертеброгенных болевых синдромов. // Журнал неврологии и психиатрии.-2000.-№5.-С.26-31
2. Анцыферов М. Б., Галстян Г. Р., Миленькая Т.М. и др.: Осложнения сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика) /Под ред. Дедова И.И.- М.,1995.-с.2;24.
3. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.:Медицина,1994.- С. 3-4,165-207.
4. Балаболкин М.И. Патогенез и механизм развития ангиопатий при сахарном диабете.// Кардиология. -2000. -№:10. – С. 74-87.
5. Бесман Б.М., Галенко-Ярошевский П.А., Мехта С.К., Тралдафилов К.В. Предотвращение ампутации конечности у больных с осложнением «диабетической стопы»./Хирургия.-1999.-№ 10.-С. 49-52.
6. Борисова А.М., Анфицеров Н.Б. Клинико-биохимические и иммунологические показатели у больных сахарным диабетом.//Терапевтический архив.-1993.-№10.- С.17-20.
7. Бреговский В.Б. Научно-обоснованные стандарты диагностики и лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы в амбулаторно-

- поликлинических условиях//Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии. Материалы науч.- практ.конф., Москва,23-24 окт. 2001.
8. Брискин Б.С., Тартаковский Е.А., Гвоздев Н.А., Якобишвили Я.И., Магомедов С.Н. Лечение осложнений диабетической стопы.//Хирургия.-1999.-№10.-С.53-56.
 9. Брискин Б.С., Сакунова Т.И., Якобишвили Я.И. Роль препарата мидокалм в комплексном лечении больных синдромом «диабетическая стопа», нейропатическая форма поражения. //Хирургия.-2000.-№5.-С.34-37.
 10. Брискин Б.С., Сакунова Т.И., Прошин А.В., Якобишвили Я.И. Мидокалм в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы. //Клиническая геронтология.-2000.-№3-4.-С.34-38.
 11. Брискин Б.С., Дибиров М.Д., Евсеев Ю.Н., Новосельцев О.С. Лечение хронической артериальной недостаточности нижних конечностей мидокалмом у больных пожилого и старческого возраста. //Хирургия.-2000.-№4.-С.52-54.
 12. Виноградов В.В., Пауткин Ю.Ф. Оклюзионные заболевания артерий нижних конечностей. - М.,1985.-С.69-85.
 13. Внутренние болезни / Пер. с англ. /Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбаха, Р.Г. Петерсдорфа, Д.Д. Вилсона, Д.Б. Мартина, А.С. Фаучи.-М.: Медицина, 1997.-С. 216-217.
 14. Газетов Б.М., Калинин А.П. Хирургические заболевания у больных сахарным диабетом. - М.: Медицина,1991.-256с.
 15. Генык С.М., Грушецкий О.В., Криса В.М., Мартин А.О. Сучасні методи лікування діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок, ускладненої гнійно-некротичним ураженням.//Клінічна хірургія.-1994.-№7.-С.52-56.
 16. Гречко В.Н. Комплексное лечение больных с гнойно-некротической формой диабетической стопы//Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии. Материалы науч.-практ. конф., Москва,23-24 окт. 2001.
 17. Громашевская Л.Л. Средние молекулы как один из показателей метаболической интоксикации в организме.//Лабораторная диагностика.-1997.-№1.-С.11-16.
 18. Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В., Комелягина Е.Ю., Мамонтова Е.Ю. Синдром диабетической стопы. - М. - 2000. - 40 с.
 19. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. // Сахарный диабет. - 1998. - №1. - С 3-6.
 20. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии.- 2-е изд.- М., 1989;287.
 21. Жидков С.А., Кузьмин Ю.В., Гомбалецкий Д.В. Комплексное лечение и профилактика осложнений диабетической ангиопатии нижних конечностей.//Медицинские новости.-2003.-№6.-С.40-42.
 22. Жукова Л. Н. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома диабетической стопы// Метод.- рекомендации.- Курск, 2001.-с.28.
 23. Иващенко В.В. Диагностика и клиническое лечение диабетической стопы.- Донецк,1997;124.
 24. Измайлов Г.А., Терещенко В.Ю., Измаилов С.Г., Юсупова Л.Ф., Савина Л.М., Попов А.Н. Комплексное лечение гнойно-некротических поражений мягких тканей и гангрены нижних конечностей у больных сахарным диабетом. //Хирургия.-1998.-№2.-С. 2-98.
 25. Калито И.А., Гладштейн Л.Н. Капилляроскопия у больных сахарным диабетом.//Сахарный диабет: Сборник научных трудов. - Саратов.-1985.-С.34-36.

26. Катушкина А.П., Пригун Н.П., Збаровская З.В., Ромейко Д.И., Дягилева А.К. Использование мидокалма в лечении диабетических поражений стоп. // Рос. научн. Конгресс «Человек и лекарство». Тез. докл.-М., 2002.-С.201.
27. Кулиев Р.Н., Бабаев Р.Ф. Магнитное поле в комплексном лечении гнойных ран при сахарном диабете//Вестник хирургии им. И.И. Грекова.-1992.-№1.-с.33-35.
28. Кулиев Р.Н., Бабаев Р.Ф. Оптимизация лечебного действия ультразвуковой кавитации при лечении гнойных ран у больных сахарным диабетом//Вестник хирургии им. И.И. Грекова.-1991.-№7-8.-с.34-36.
29. Леонович С.И., Кондратенко Г.Г., Безводицкая А.А., Таганович Д.А. Синдром диабетической стопы - актуальность проблемы сохраняется//Белорусский медицинский журнал.-2003.-№1.-С.8-11.
30. Мазурин В.Я. Медицинская термография.- М.: Медицина, 1989. С.120-123
31. Маркварде М.М. Современные технологии лучевой диагностики//Белорусский медицинский журнал.- 2002.-№2.-С. 35-41.
32. Международное соглашение по диабетической стопе:- М.: Изд-во «Берег», 2000.-96 с.
33. Михальский В.В., Горюнов С.В., Семенцова И.Н., Бутивщенко И.А., Атанов Ю.П., Романов Д.В. Сулодексид в комплексной терапии тяжелых форм синдрома диабетической стопы . // Ангиология и сосудистая хирургия.-2001.-№3. -с.33-36.
34. Нузов Б.Г., Смолягин А.И., Чайникова И.Н., Лившиц Н.М., Анисимова Т.М., Нузова Т.В. Лечение гнойных ран у больных сахарным диабетом. // Хирургия.-1997.-№8.-С.16-19.
35. Осложнение сахарного диабета (клиника, диагностика, лечение, профилактика). Под ред. И.И. Дедова. М 1995; 42.
36. Особенности оригинального препарата «Гедеон Рихтер АО» Мидокалм. Пособие для лечащего врача.- Будапешт,1998.-12с.
37. Парфенов В. А. Мидокалм в неврологической практике // Лечение нервных болезней. 2002. № 2. С. 10-12.
38. Прохоров А.В., Романович В.П., Карась Н.В., Перепелица С.И. Возможности симпатэктомии в лечении поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. //Вест. хирургии им. Грекова.-1990.-Т.145.-№11.-С.12-15.
39. Прохоров А.В., Романович В.П., Карась Н.В. Применение поясничной симпатэктомии при декомпенсированной ишемии нижних конечностей //Здравоохранение Белоруси.-1988.-№9.-С.16-18.
40. Расовский Б.Л. Иммуногенетическая характеристика диабетических микроангиопатий. //Проблемы эндокринологии. -1999.-Т: 45 №4.-С.8-9.
41. Рудиш Т, Трауе ХЦ, Кеслер М, Пете З: Этиология миогенных болей, *Lege Artis Medicinæ* 8: 164–170, 1998
42. Салтыков Б.Б. Иммуноморфологическое изучение диабетической микроангиопатии.//Архив патологии.-2000.-Т:62 №2. -С.5-9.
43. Светухин А. М., Прокудина М. В. Комплексное хирургическое лечение больных с синдромом диабетической стопы//Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.-1998.-№10. -с.64-67.
44. Синдром диабетической стопы. Клиника, диагностика, лечение и профилактика/Дедов И. И., Анцыферов М. Б., Галстян Г.Р., Токмакова А. Ю.-М.,1998.-с.4-10.

45. Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Хирургическая инфекция.- М.: Медицина, 1991.-С. 103-113
46. Тартаковский Е.А., Якобишвили Я.И., Магомедов С.Н. Поясничная симпатэктомия в комплексном лечении синдрома диабетической стопы. // Врач.- 1998.-№7.- С.33-35.
47. Тринус Ф.П. Фармакотерапевтический справочник.-7-е изд.- Киев: Здоровье,1993.-С. 65-66.
48. Федоренко В.П. Причины незадовільного результату лікування хворих на цукрови діабет ускладнених некротично-запаленим ураженням стопи.//Клінічна хірургія.-1999.-№3.-С.16-19.
49. Чур Н.Н. Лечение больных с синдромом диабетической стопы// Здравоохранение.-1998.-№ 3.-с.8-11.
50. Шмид Л. Болит нога? Мидокалм! Будапешт,1998.-12с.
51. Anonymous. An audit of amputations in rural health district. // Pract Diabet Int.– 1997– v.14.–p.175–178.
52. Bigos SJ: Acute Low Back Problems in Adults, US Department of Health and Human Services Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, Rockville Maryland, AHCPR Publication No. 95-0642, December 1994.
53. Dale P.C., Federman D.D. //Sci. American.-1998. - Vol.21, №1.-P.3-10.
54. Department of Health and Social Security. Blindness and partial sight in England 1969-76. London: HMSO, 1979. (Report on Public Health and Medical Subjects, No. 129.).
55. Dettelbach H.R., Aviado D.M. Clinical pharmacology of pentoxifylline with special reference to its hemorheologic effect for the treatment of intermittent claudication // J. Clin. Pharmacol. – 1985. – № 25. – P. 8–26.
56. Dulin J., Kovacs L., Ramm S. et al. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, doubleblind, placebocontrolled trial // Pharmacopsychiat. 1998. Vol. 31. P. 137-142.
57. Farkas S., Kocsis P., Bielik N. Comparative characterisation of the centrally acting muscle relaxant RGH–5002 and tolperisone and of lidocaine based on their effects on rat spinal cord in vitro. //Neurobiology. – 1997. 5(1). – P. 57–58.
58. Fels, Gregor. Tolperisone: Evaluation of the Lidocaine–Like Activity by Molecular Modeling. // Arch. Pharm. Med. Chem., 1996; 329: 171–8.
59. Gingliano D., Ceriello A., Paolisso G. // Diabet. Care. - 1996.-Vol. 19, №3.-P.257-267.
60. Hammer O., Neuner A. Zur konservativen Therapie der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit mit Trental // Med. Wschr. – 1972. – S. 127–132.
61. Hess H., Franke I., Tauch V. Medikamentöse Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes // Fortschritt der Medizin. – 1973. – Vol. 91. – S. 743–748.
62. Hewitt D. Data currently available to the department of Health on diabetes.In: Dawson A., Ferrero M. (eds), Chronic Disease Management Registers. London: HMSO.– 1996.– p.34–38.
63. International Consensus and Guidelines on the Diabetic Foot. 15 December 1997.
64. Ito T., Hori M., Furukawa K., Karasawa T., Kadokawa T. Pharmacological studies of 1-(2.3-dimethyl-4-methyl-phenyl)-2-methyl-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone hydrochloride

- (AD-2239), a centrally acting muscle relaxant // Arch. Int. Pharmacodyn.— 1985.— Vol. 275.— P. 105-122.
65. Jakot E., Scheideggen K., Mahler F. Le pied diabétique. Schweiz Rundsch Med Prax 1990; 9: 41: 1213-1216.
66. Keller L, Molnar G, Zulik R. Vasodilator effect of intraarterial Mydocalm in dog. // Ther Hung. – 1965. – 13(4): – P.139–140.
67. Larson J, Apelqvist J, Agardh C–D, Strenstrom A. Decreasing incidence of major amputation in diabetic patients: a consequence of a multi–disciplinary foot care approach? // Diab Med –1995.–v.12.– p.770–776.
68. Levin M. E., O’Neal L.W. Preface. In: Levin M. E.: O’Neal L.W. eds. The Diabetic Foot. St. Louis: CV Mosby 1998; IX-X.
69. Mills K.R., Newham D.J., Edwards RHT: Muscle pain. In: Wall Pd, Melzack R. (eds) Textbook of pain, Churchill Livingstone, London. 1984: 319–330.
70. Nador K., Porszasz J. A Mydeton® farmakologiaja // Arzneimittel Forschc. — 1958. — Vol. 8.— P. 313.
71. Okada H, Honda M, Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropin–releasing hormone, DOI, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials.// Jpn J Pharmacol – 2001. – May; 86(1): – P.134–136.
72. Pratzel H.G., Alken R.G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebocontrolled doubleblind trial // Pain. 1996. Vol. 67. P. 417-425
73. Reiber G. E., Smith D., Prenston S., McNamara K. Amputation in the U.S. 1989-1992. Unpublished data 1995.
74. Reiber G.E. The epidemiology of the diabetic foot problems // Diabetic Medicine. – 1996. – v. 13, suppl 1, – s. 6–11.
75. Sakitama K., Ozawa Y., Aoto N., Tomita H., Ishikawa M. Effects of a new centrally acting muscle relaxant, NK433 (lanperisone hydrochloride) on spinal reflexes. // Eur J Pharmacol. – 1997. – Oct 22;337 (2–3). – P.175–187.
76. Saleh M. Shenag, Michael J. A. Klebuc, Daniel Vargo. How to help diabetic patients avoid amputation. Prevention and management of foot ulcers.// Postgraduate Medicine.- 1994; 96:5: 177-181.
77. Schmid R.F., Thews G. Human physiology. - Berlin, 1983. - S. 255-258.
78. Skversky N.J., Herring A.B., Baron R.C. Thermography in peripheral vascular diseases// Ann.N.Y.Acad.Sci. - 1964- V.121. P.118-134.
79. Stiegler H., Standl E., Frank S., Mendler G. Failure of reducing lower extremity amputations in diabetic patients: results of two subsequent population based surveys 1990 and 1995 in Germany // VASA .–1998.– v.27.–p.10–14.
80. The Foot in Diabetes, 3d Ed. A.J.M.Boulton, H.Connor, P.Cavanagh (eds).J.Wiley& Sons.Inc. – 2000.–p.364.
81. Waddell G., Feder B., McIntosh A., Lawis M., Hutchinson A.: Low Back Pain Evidence Review London: Royal College of General Practitioners 1996, Review date: April 1996.
82. Wagner F. W. The diabetic foot // Orthopedics 1987; 10: 163-171.