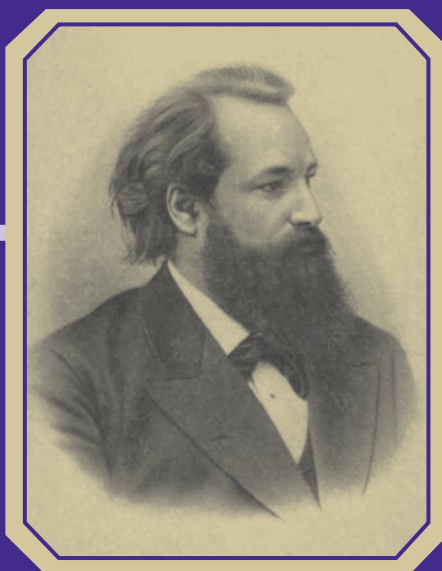


ISSN 1997-7298

ЖУРНАЛ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

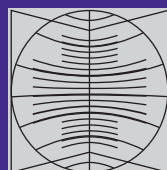
ИМЕНИ С.С. КОРСАКОВА

Том 112



1'2012

Научно-практический журнал



МедиаСфера

Эффективность препарата конвалис при лечении болевой диабетической полинейропатии и его влияние на биологический возраст

В.В. ГАЛКИН*, М.В. НЕСТЕРОВА

Efficacy of convalis in the treatment of pain diabetic polyneuropathy and its influence on biological age

V.V. GALKIN, M.V. NESTEROVA

Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, Екатеринбург; Эндокринологический диспансер, Нижний Тагил

Ключевые слова: конвалис (габапентин), диабетическая полинейропатия, биологический возраст, болевой синдром.

Key words: convalis (gabapentine), diabetic polyneuropathy, biological age, pain syndrome.

Хорошо известно, что календарный возраст не в полной мере определяет ход старения организма и не может служить надежным показателем здоровья и адаптационных возможностей у лиц одного и того же года рождения [14, 18]. Разные индивидуумы при одном и том же календарном возрасте могут различаться по степени возрастных изменений. Поэтому одной из важнейших задач геронтологии является определение реального (биологического) возраста. Биологический возраст (БВ) — это биологическое состояние человека, определяемое совокупностью его обменных, структурных, функциональных, регуляторных особенностей и адаптационных возможностей [1]. БВ наиболее полно отражает степень системной дезинтеграции организма, меру возрастных изменений его биологических возможностей, продолжительность предстоящей жизни и вероятность смерти [14]. Современная геронтология считает принципиально возможным повлиять на ход старения [19]. Лекарственные средства и немедикаментозные воздействия, обладающие такими свойствами, принято называть геропротективными [12]. Перечень лекарственных средств с геропротективным действием включает и ряд нейро- и психотропных препаратов [2].

Боль как проявление физического и душевного страдания в определенной степени отражает важнейшие жизненные функции и адаптацию человека, а значит, может вносить вклад в формирование величины БВ. Также известно, что восприятие боли есть конечный результат взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем, активность которых связана с нейрохимическими процессами и имеет генетически обусловленные индивидуальные особенности. Тем не менее исследований влияния хронических болевых синдромов на БВ человека ранее не проводилось.

Среди хронических заболеваний, способных привести к формированию болевого синдрома, привлекает внимание сахарный диабет [8, 11]. Диабетическая полинейропатия (ДПН) — частое и раннее осложнение сахарного диабета [13], симптомы полинейропатии могут предшествовать манифестации заболевания [3]. Боль, будучи классическим симптомом нейропатии, часто является основной жалобой пациентов и решающим фактором, снижающим качество их жизни, ведущим к нарушению трудоспособности и инвалидизации [15]. Разработка оптимальной патогенетической терапии ДПН далека от завершения. Лидирующие позиции здесь занимают препараты липоевой кислоты, эффективность которых доказана в крупных клинических исследованиях. Однако авторы национального руководства по эндокринологии критически оценивают их место в терапии, в том числе и потому, что эти препараты слабо воздействуют на нейропатические боли [7]. Традиционно в симптоматическом лечении болевого синдрома при ДПН используются анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты и другие средства, эффективность которых недостаточна. В настоящее время основными группами препаратов для лечения нейропатической боли при ДПН являются антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоиды и местные анестетики [5, 10, 16].

Сахарный диабет — заболевание, связанное с ускорением темпа старения организма. Ведущую роль в этом процессе играет совокупность метаболических нарушений, характерных для декомпенсированного сахарного диабета [17]. Это подтверждает успешная коррекция метаболических нарушений и БВ у пациентов препаратом липоевой кислоты, сочетающим свойства антиоксиданта, блокатора неферментативного гликозилирования белков и геропротективного средства [9]. В проведенном исследовании авторами также была отмечена по-

ложительная динамика течения ДПН. Остается неясным, можно ли повлиять на симптоматику ДПН и БВ больных с сахарным диабетом препаратами с другими механизмами действия. В этой связи привлекает внимание блокатор потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов противосудорожное средство габапентин, доказавший эффективность в терапии болевого синдрома при ДПН.

Противосудорожные средства при лечении хронических болей используют с 1942 г. [26, 27]. В основе обезболивающего действия этих препаратов лежит способность блокировать натриевые каналы мембран ноцицептивных нейронов и таким образом снижать их возбудимость и трансмиссию болевых сигналов. Габапентин вошел в практику в конце 90-х годов. В отличие от других препаратов он оказался наиболее эффективным и безопасным для лечения нейропатической боли при ДПН [20, 23].

Габапентин представляет собой структурный аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), однако механизм его действия отличается от препаратов, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами, включая вальпроат, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансаминазы, ингибиторы захвата ГАМК, агонисты и пролекарственные формы ГАМК. Габапентин не обладает ГАМКергическими свойствами и не влияет на захват и метаболизм ГАМК. Механизм его действия объясняется взаимодействием препарата с $\alpha_2\delta$ -субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов и подавлением тока ионов кальция, играющего важную роль в возникновении нейропатической боли. Другими механизмами, участвующими в действии препарата при нейропатической боли, являются уменьшение глутаматзависимой гибели нейронов, увеличение синтеза ГАМК, подавление высвобождения нейротрансмиттеров моноаминовой группы. Это приводит к уменьшению выделения таких медиаторов, как глутамат и субстанция P, и торможению прохождения ноцицептивной импульсации на уровне спинного мозга. Эффективность габапентина у больных ДПН была подтверждена в нескольких двойных слепых исследованиях [20–25]. Препарат в настоящее время является эффективным средством для фармакотерапии нейропатической боли при ДПН. Габапентин показан в первую очередь для лечения нейропатической боли у взрослых. Кроме того, он рекомендован для терапии парциальных эпилептических приступов, в том числе протекающих с вторичной генерализацией в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии.

Учитывая сказанное выше, цель настоящего исследования — оценка динамики БВ пациента на фоне лечения болевого синдрома при ДПН габапентином (использовался отечественный препарат габапентина, торговое название — конвалис). В соответствии с поставленной целью задачами исследования стали оценка темпа старения организма пациентов с болевой формой ДПН на основании определения БВ, выяснение эффективности конвалиса в терапии болевого синдрома, сопоставление динамики темпа старения и выраженности болевого синдрома на фоне терапии.

Материал и методы

Обследованы 18 пациентов, 12 женщин и 6 мужчин, средний возраст — $43,2 \pm 4,9$ года, страдающих сахарным диабетом 1-го и 2-го типов с диабетической периферической полинейропатией нижних конечностей, сенсомоторным вариантом 2a и 2b стадии в соответствии с классификацией P. Dyck [21].

Обязательным критерием включения больных в исследование являлось наличие болевого синдрома нейропатического характера, подтвержденного шкалой симптомов невропатии NIS, модифицированной шкалой невропатических жалоб NTSS, болевой шкалой LANS, опросником нейропатической боли DN4, электромиографией нижних конечностей. Критериями исключения являлись следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, язвенная болезнь, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, воспалительные заболеваниями мочевой системы в стадии обострения. Кроме того, в исследование не включались больные, страдающие ноцицептивными болями в нижних конечностях вследствие патологии сосудов и опорно-двигательного аппарата.

Для оценки уровня и эффективности терапии болевого синдрома применялась визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Для оценки позитивной нейропатической симптоматики использовалась модифицированная шкала невропатических симптомов — Neuropathy Total Symptom Score (NTSS).

Конвалис назначался по следующей схеме: в 1-й день — 300 мг 1 раз в день (1 капсула), во 2-й день — по 300 мг 2 раза в день, на 3-й день — по 300 мг 3 раза в день, на 4-й день — в дозе 1200 мг в день, на 5-й день — 1500 мг в день, с 6-го дня — в дозе 1800 мг, по 600 мг (2 капсулы) 3 раза в день в течение 6 нед. Такой подбор доз препарата основывался на ранее проведенных исследованиях [6]. В течение 6 нед терапии пациенты не получали иных препаратов для лечения ДПН, схема лечения сахарного диабета также не изменялась.

Для определения БВ использовалась методика, разработанная в Киевском НИИ геронтологии АМН СССР (ныне — Институт геронтологии НАН Украины) [19] и имеющая в своей математической основе метод множественной линейной регрессии — тест МАХІ. Батарея тестов для определения БВ включала следующие показатели: 1) артериальное давление систолическое и диастолическое; 2) продолжительность задержки дыхания после глубокого вдоха и глубокого выдоха; 3) жизненная емкость легких; 4) масса тела; 5) аккомодация; 6) слуховой порог; 7) статическая балансировка; 8) скорость распространения пульсовой волны по артериям; 9) отношение скорости распространения пульсовой волны по лучевой артерии к скорости распространения пульсовой волны по артериям; 10) опросник субъективной оценки здоровья; 11) символ-цифровой тест Векслера. Для практических целей пользовались шкалой оценок функционального состояния, разработанной на основе определения БВ (табл. 1).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета Statistica 8 параметрическими и непараметрическими методами. Достоверными принимали значения $p < 0,05$ [4].

Таблица 1. Шкала оценок функционального состояния испытуемых

Функциональный класс	Отклонение биологического возраста от популяционного стандарта	Тип старения
1-й	от -15,0 до -9,0 года	Замедленный
2-й	от -8,9 до -3,0 года	Замедленный
3-й	от -2,9 до +2,9 года	Физиологический
4-й	от +3,0 до +8,9 года	Ускоренный
5-й	от +9,0 до +15,0 года	Резко ускоренный

Результаты и обсуждение

Показатели БВ пациентов приведены в табл. 2. До начала терапии пациенты характеризовались ускоренным темпом старения (рис. 1). В результате лечения разность БВ по тесту МАХI до и после лечения составила $3,05 \pm 1,24$ года. Темп старения больных с сахарным диабетом до лечения соответствовал 4-му функциональному классу (ускоренный темп старения), после лечения — 3-му функциональному классу, что соответствует физиологическому темпу старения.

Анализ динамики выраженности болевого синдрома и позитивной невропатической симптоматики показал их

достоверное уменьшение (табл. 3, рис. 2). Разность средних показателей по ВАШ до и после лечения составила $3,98 \pm 0,61$ балла, по NTSS — $5,21 \pm 0,8$ балла.

Таким образом, в проведенном исследовании выявлен ускоренный темп старения пациентов с сахарным диабетом, осложненным ДПН. Применение препарата конвалис (габапентин) достоверно уменьшает выраженность невропатической боли при ДПН, при этом на фоне регресса болевого синдрома отмечается уменьшение темпа старения (биологического возраста).

Таблица 2. Динамика биологического возраста пациентов на фоне терапии по тесту МАХI

Показатель	До лечения, $M \pm m$	После лечения, $M \pm m$
Биологический возраст, лет	$45,24 \pm 3,15$	$36,27 \pm 4,11^*$
Должный биологический возраст, лет	$42,08 \pm 3,48$	$34,94 \pm 5,08$
Степень постарения, во сколько раз	$1,10 \pm 0,04$	$1,06 \pm 0,05$
Функциональный класс	4	3
Темп старения	Ускоренный	Физиологический

Примечание. * $p < 0,05$ — достоверные различия показателя до и после лечения.

Таблица 3. Динамика выраженности болевого синдрома на фоне лечения конвалисом

Показатель	До лечения, $M \pm m$	После лечения, $M \pm m$
ВАШ, баллы	$5,98 \pm 0,50$	$1,52 \pm 0,45^{**}$
NTSS, баллы	$8,08 \pm 0,84$	$2,37 \pm 0,86^*$

Примечание. * $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$ — достоверные различия показателя до и после лечения.

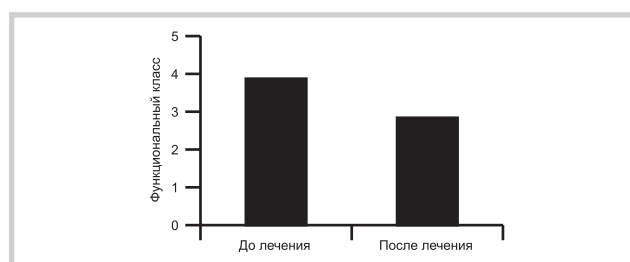


Рис. 1. Динамика темпа старения.

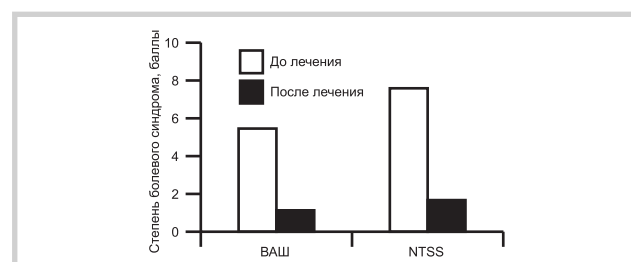


Рис. 2. Динамика терапии болевого синдрома препаратом конвалис.

Заключение

В целом результаты проведенного исследования свидетельствуют о хорошей эффективности препарата конвалис. В настоящее время он является наиболее признанным средством для фармакотерапии невропатической боли, в том числе при ДПН. Конвалис показан в первую очередь для лечения невропатической боли у взрослых. Данный препарат, использующийся на практике при эпилепсии, а также для симптоматического лечения болевой формы ДПН, оказывает геропротективный эффект. Вероятно, геропротективное действие связано с повышением

адаптационных возможностей организма путем устранения патологического влияния боли. Конвалис оказывает умеренный противоболевой эффект при полинейропатиях, его относительная безопасность делает его препаратом выбора для лечения невропатического болевого синдрома. Для ведения пациентов с болевой формой ДПН важно учитывать состояние биологического возраста. В схему терапии, наряду с симптоматическим лечением, могут быть включены геропротекторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамович С.Г.* Биологический возраст человека. Сибирский мед журн 1999; 19: 4: 4—7.
2. *Анисимов В.Н.* Молекулярные и физиологические механизмы старения. В 2 т. Изд. 2-е, перераб. и доп. Ст-Петербург: Наука 2008; 1: 481; 2: 434.
3. *Баринов А.Н., Строков И.А., Яхно Н.Н. и др.* Клинические проявления болевого синдрома при дистальной диабетической полиневропатии. Боль 2003; 1: 21—26.
4. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Ю.А. Данилова. М: Практика 1999; 459.
5. *Данилов А.Б., Давыдов О.С.* Нейропатическая боль. М: Боргес 2007.
6. *Данилов А.Б., Жаркова Т.Р.* Фармакотерапия габапентином болевого синдрома при диабетической полиневропатии. Consilium Medicum 2009; 11: 2: 47—49.
7. Доказательная эндокринология. Под ред. П.М. Камачо, Х. Гариб, Г.В. Сайзмо. Пер. с англ. 2-е изд. М: ГЭОТАР-Медиа 2008; 640.
8. *Дривотинов Б.В., Клебанов М.З.* Поражения нервной системы при эндокринных болезнях. Минск: Беларусь 1989.
9. *Емельянов В.В.* Метаболические факторы ускоренного старения организма у больных сахарным диабетом 2 типа и их коррекция. Госпитальный вестник 2007; 2: 20—32.
10. *Жукова Л.А., Лебедев Т.Ю., Гуламов А.А.* Количественная оценка выраженности нейропатии у больных сахарным диабетом, ее профилактика и лечение. Метод рекомендации. М 2003.
11. *Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г.* Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: руководство для врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. М: ООО «Медицинское информационное агентство» 2009.
12. *Кишкун А.А.* Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: руководство для врачей. М: ГЭОТАР-Медиа 2008.
13. *Левин О.С.* Полиневропатии. М: МИА 2006; 496.
14. *Миц А.Я. и др.* Определение индивидуального биологического возраста и оценка степени старения. Физиол журн 1984; 30: 1: 39—45.
15. Невропатии: Руководство для врачей. Под ред. Н.М. Жулева. Ст-Петербург: СПбМАПО 2005.
16. *Строков И. А., Баринов А. Н.* Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии. Неврол журн 2001; 6: 47—55.
17. *Тодоров И.Н.* Стресс, старение и их биохимическая коррекция. М: Наука 2003.
18. *Токарь А.В., Войтенко В.П., Полохов А.М. и др.* Использование методики определения биологического возраста человека в донозологической диагностике. Метод рекомендации. Институт геронтологии АМН СССР. Киев 1990.
19. *Ястребов А.П.* Старение, перекисное окисление липидов и биовозраст. Екатеринбург: ООО «Уральский следопыт» 2005.
20. *Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al.* Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1831—1836.
21. *Dyck P.J., Dyck P.J.B.* Diabetic polyneuropathy. In: Diabetic Neuropathy. Eds: Peter J. Dyck и Peter K. Thomas, 2-nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders 1999; 255—278.
22. *Freyhagen R., Strojek K., Griesing T. et al.* Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. Pain 2005; 115: 254.
23. *Gorson K.C., Schott C., Rand W.M. et al.* Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebocontrolled, double-blind, crossover trial. Neurology 1998; 50: Suppl 4: 103.
24. *Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L., Poole R.M.* Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology 2004; 63: 2104—2010.
25. *Richter R.W., Portenoy R., Sharma U. et al.* Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. J Pain 2005; 6: 253—260.
26. *Rull J.A., Quibrera R., Gonzales-Millan H., Lozano Castaneda O.* Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double-blind cross-over trial. Diabetologia 1969; 5: 215—218.
27. *Saudek C.D., Werns S., Reidenberg M.M.* Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. Clin Pharmacol Ther 1977; 22: 196—199.

Распространенность
нейропатической боли
достигает 7% в популяции.
(Давыдов О.С.,
Данилов А.Б., 2007)

КОНВАЛИС

габапентин

капсулы 300 мг № 50

**Наиболее часто
нейропатическая боль
возникает при:**

- диабетической полинейропатии (50%)
- рассеянном склерозе (28%)
- синингомиелии (75%)
- мозговом инсульте (8%)
- травме нерва (5%)

**Эффективное лечение
нейропатической боли
стало доступным!**



Рег.уд. №ЛС-001576 от 12.05.2006 Реклама

- **Быстрое наступление эффекта**
- **Минимум противопоказаний**
- **Хорошая переносимость**

Используется для лечения
различных видов
нейропатической боли
у взрослых при:

диабетической
полинейропатии,
радикулопатиях,
мигрени,
рассеянном склерозе