

ОБЗОР

Диабетическая нейропатия: особенности современной диагностики и терапии

А.А. Пилипович✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉ aapilipovich@mail.ru

Аннотация

На сегодняшний день сахарным диабетом (СД) в мире страдают более 450 млн человек. У большинства этих пациентов развиваются неврологические осложнения. Самое частое из них – диабетическая полинейропатия (ДПН), она встречается более чем у 1/2 больных СД, до 1/3 пациентов с диабетом страдают от хронических болей. ДПН создает массу проблем для врачей и пациентов, многие осложнения связаны с повышенной смертностью. Значительную роль тут до сих пор играет поздняя диагностика заболевания, когда пациенты уже имеют тяжелые осложнения вроде язвы стопы, несмотря на то, что, согласно всем международным рекомендациям, диагностика ДПН должна осуществляться на максимально ранних сроках. Борьба с ДПН включает профилактику, т.е. контроль факторов риска, прежде всего гипергликемии, дислипидемии, гипертонии, и максимально раннее начало терапии с учетом сопутствующих заболеваний, таких как депрессия, тревога, нарушения сна и пр.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения сахарного диабета, диабетическая нейропатия, таргетная терапия, тиоктовая кислота.

Для цитирования: Пилипович А.А. Диабетическая нейропатия: особенности современной диагностики и терапии. Неврология и Ревматология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2019; 1: 49–55.

DOI: 10.26442/2414357X.2019.1.190367

REVIEW

Diabetic neuropathy: features of modern diagnostics and treatment

A.A. Pilipovich✉

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉ aapilipovich@mail.ru

Abstract

Over 450 million people suffer currently from diabetes mellitus (DM) worldwide. Most of these patients develop neurologic complications, of which most common is diabetic polyneuropathy (DPN). DPN occurs in more than 1/2 of patients with DM, and up to 1/3 of patients with DM suffer from chronic pain. DPN creates a lot of problems for physicians and patients, many complications are associated with increased mortality. This happens largely due to late diagnosis of the disease when patients already have severe complications such as foot ulcers, although according to all international guidelines diagnosis of DPN should be carried out as early as possible. Management of DPN includes prevention, i.e. control of risk factors, especially hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension, and the earliest possible start of therapy, given comorbidities such as depression, anxiety, sleep disorders, etc.

Key words: diabetes mellitus, complications of diabetes mellitus, diabetic neuropathy, target therapy, thioctic acid.

For citation: Pilipovich A.A. Diabetic neuropathy: features of modern diagnostics and treatment. Neurology and Rheumatology (Suppl. Consilium Medicum). 2019; 1: 49–55.

DOI: 10.26442/2414357X.2019.1.190367

На сегодняшний день сахарным диабетом (СД) в мире страдают более 450 млн человек [1]. У большинства этих пациентов развиваются неврологические осложнения, приводящие к тяжелой инвалидизации. Эти осложнения довольно гетерогенны и затрагивают как периферическую, так и центральную нервную систему (ЦНС), выделяют:

- периферическую нейропатию;
- автономную нейропатию с нарушением вегетативной иннервации органов;
- центральную нейропатию, при которой страдают черепно-мозговые нервы [2];
- диабетическую энцефалопатию, с развитием выраженных когнитивных нарушений.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) встречается наиболее часто (более 50% больных СД) [3]. До 1/3 пациентов с диабетом страдают от хронических болей [4], причем риск появления нейропатического болевого синдрома вы-

ше при СД 2-го типа (СД 2). Болевая ДПН является проявлением повреждения тонких волокон, она характеризуется жгучими болями и парестезиями, больше выраженными ночью. Хронические боли приводят к депрессивным расстройствам, нарушению сна, резко снижают качество жизни [5]. Оценки распространенности болевой ДПН колеблются от 14 до 65%, что свидетельствует о разных подходах и трудностях в диагностике данного заболевания и о том, что в большом проценте случаев ДПН остается невыявленной. Многие из пациентов не знают, что боль связана с диабетом, и не сообщают о ней врачам.

Диагностика ДПН в соответствии с международными рекомендациями [6] должна осуществляться на максимально ранних сроках. Для постановки диагноза необходимо наличие хотя бы одного симптома или признака нейропатии и изменение нейрофизиологических показателей [7]. Надо сказать, что диагностика и клиническая оценка ДПН особенно на ранних этапах остается непростой

Тип волокон	Метод	Преимущества и недостатки
Толстые	Исследование проводимости по нерву	«Золотой стандарт»: чувствительный, специфичный, воспроизводимый и стандартизированный метод. Необходим обученный персонал. Отражает состояние только толстых волокон
Толстые и тонкие	Шкала неврологических расстройств (NDS)	Хороший предиктор риска изъязвления. Метод субъективный, не выявляет субклинического повреждения крупных волокон
Тонкие	Количественный сенсорный тест	Воспроизводимый и надежный, но субъективный метод
	Биопсия кожи	«Золотой стандарт» для тестирования тонких волокон. Надежный и воспроизводимый метод. Инвазивная процедура, которая требует специализированного лабораторного обслуживания
	Конфокальная микроскопия роговицы	Быстрый, легко воспроизводимый, неинвазивный метод, выявляет повреждения тонких волокон, используется в клинических испытаниях для отслеживания динамики. Требуется специально обученного персонала

проблемой. Прежде всего потому, что она основана на результатах клинического осмотра и субъективном описании пациентом характера своих ощущений. Обычно это дистальные, симметричные нейропатические симптомы, обостряющиеся ночью, но зачастую очевидные проявления могут отсутствовать. Более объективной оценки болевого синдрома можно добиться, используя такие простые для выполнения шкалы, как визуальная аналоговая шкала, а также более подробные, различающие ноцицептивную и нейропатическую боль **болевы́е опросники**:

- Опросник диагностики нейропатической боли DN4 (специфичность 90%, чувствительность 83%) [8];
 - Вопросник нейропатической боли NPQ (специфичность 77,6%, чувствительность 74,7%) [9];
 - Лидская шкала оценки нейропатических симптомов LANSS (специфичность 80% и чувствительность 85%) [10].
- Влияние болевого синдрома на качество жизни пациента также оценивается по специализированным шкалам (NeuroQoL, NePIQoL – Neuropathic Pain Impact или Quality-of-Life) [11].

Для диагностики ДПН широко используются шкалы, содержащие **суммарные индексы симптомов ДПН**:

- Шкала общей оценки симптомов – Total Symptom Score (TSS);
- Клиническая шкала оценки нейропатии Торонто – Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS);
- Шкала балльной оценки симптомов нейропатии – Neuropathy Symptom Score (NSS);
- Мичиганский опросник для скрининга нейропатии – Michigan Neuropathy Screening Instrument, оценивающий внешний вид стопы, наличие нейропатических трофических язв, наличие рефлексов с ахилловых сухожилий и вибрационного чувства с использованием камертона;
- Шкала неврологических расстройств – Neuropathy Disability Score (NDS), которая включает оценку вибрационного чувства, ахилловых рефлексов, температурной и болевой чувствительности в ответ на укол булавкой.

Наиболее часто используемые методы, позволяющие оценить состояние толстых и тонких нервных волокон, приведены в табл. 1.

Для объективизации изменений нервных волокон используют количественный сенсорный тест (тест порога вибрационной чувствительности), исследование скорости распространения возбуждения по нервам, а также биопсию кожи и конфокальную микроскопию роговицы.

Количественный сенсорный тест является безболезненным, неинвазивным средством диагностики дисфункции тонких волокон и основан на исследовании нарушения температурной, болевой и вибрационной чувствительности соответственно (см. табл. 1). Повышенный порог восприятия вибрации является фактором риска язвы стопы и ампутации нижних конечностей, однако тест яв-

ляется субъективным [13]. Легкое прикосновение оценивается с помощью монофиламента, его считают средством скрининга ДПН, хотя таким образом можно обнаружить только запущенную нейропатию и пациентов с высоким риском ампутации [14].

Исследование проводимости по нервам оценивает функцию толстых волокон, и в настоящее время считается «золотым стандартом» для точного диагноза ДПН [15]. Однако необходимо помнить, что нейропатию тонких волокон таким образом оценить нельзя. Типичными электрофизиологическими находками при ДПН считаются снижение амплитуды потенциала действия, замедление скорости проведения, увеличенная латентность F-волны и измененный H-рефлекс. Особенно полезны эти показатели при дифференциальном диагнозе с другими нейропатиями, например хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии [16]. Электрофизиологические показатели также рекомендуется рассматривать в качестве первичной конечной точки для измерения терапевтического эффекта [17].

Биопсия кожи позволяет оценить внутриэпидермальную плотность нервов (ВЭПН). Это объективный метод оценки патологии тонких нервных волокон, плотность которых снижается уже на стадии предиабета [18], что является предиктором возникновения нейропатии [19], показатель ВЭПН улучшается при соблюдении правильного образа жизни [20]. Опубликованы рекомендации по использованию биопсии кожи для диагностики ДПН [21]. Тем не менее широкое внедрение биопсии кожи ограничено стоимостью, техническими сложностями, инвазивностью процедуры, риском кровотечения и инфицирования.

Конфокальная микроскопия роговицы является информативным и неинвазивным методом офтальмологической визуализации при ДПН и других нейропатиях, позволяет непосредственно визуализировать измененный в результате диабета нерв; метод по чувствительности не уступает биопсии. Его используют для количественной оценки патологии тонких волокон [22]: С-волокна роговицы, формирующие суббазальное нервное сплетение, очень чувствительны и уязвимы даже при кратковременном и незначительном нарушении метаболизма. Показано, что волокна корнеального нерва значительно уменьшались по размеру у пациентов с диабетом и минимальными проявлениями ДПН по сравнению с пациентами с диабетом без ДПН и здоровыми испытуемыми [23]. Длина волокон корнеального нерва достоверно коррелирует с результатами других диагностических тестов по нейропатии. На сегодняшний день определены значения конфокальной микроскопии роговицы для диагностики [24–26] и прогноза [27, 28] ДПН, основанные на плотности и длине роговичных нервных волокон [29, 30].

Модифицирующая течение ДПН терапия, однозначно способная приостановить прогрессирование заболевания, одобренная Управлением США по контролю пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration – FDA), на сегодня не существует. Тем не менее, согласно заявлению Американской диабетической ассоциации (АДА) от 2017 г., раннее выявление ДПН рекомендуется уже на стадии предиабета [7, 31].

Контроль гликемического профиля по результатам ряда исследований может предотвратить или задержать развитие ДПН при СД 1-го типа (СД 1) [32] и, возможно, при СД 2 [33, 34].

Факторы, отражающие образ жизни, в первую очередь являются мишенью для профилактического воздействия.

К факторам риска возникновения ДПН относят [35, 36]:

- плохой гликемический контроль;
- большую продолжительность СД;
- повышенный уровень липопротеинов низкой плотности, холестерина и триглицеридов, низкий уровень липопротеинов высокой плотности;
- повышенный уровень креатинина;
- ожирение;
- низкую физическую активность;
- гипертонию;
- курение.

Исследования пациентов с предиабетом показывают, что изменения в образе жизни уменьшают нейропатические симптомы и улучшают функцию и структуру нервов, в частности тонких волокон, при болевой ДПН [17]. Поэтому активный скрининг пациентов с ДПН, ее раннее выявление и облегчение симптомов могут обеспечить модификацию течения заболевания. Недавние экспериментальные исследования подтверждают, что использование комбинированной лекарственной и нелекарственной терапии, направленной на различные звенья патогенеза, – наиболее эффективный подход к лечению ДПН [37].

Основные препараты патогенетической терапии, которые предположительно могут влиять на возникновение и/или течение ДПН, приведены в табл. 2. В основу патогенетического подхода, как известно, положен принцип влияния на подлежащий патофизиологический механизм развития ДПН, позволяющий замедлить прогрессирование болезни. На протяжении последних десятилетий исследовались самые разные классы препаратов с предполагаемой возможностью действия при ДПН. Ряд из них не показал желаемой эффективности в клинических исследованиях, хотя препараты были эффективны на животных моделях или были небезопасны (например, ингибиторы редуктазы альдолазы). Тем не менее α-липоевая кислота, бенфотиамин и Актовегин® лицензированы и рекомендованы для терапии ДПН в ряде стран Европы, ингибиторы редуктазы альдолазы, такие как эпалрестат, разрешены к применению в Японии и Индии.

Ингибиторы редуктазы альдолазы действуют на ключевой метаболизм полиолов, который влияет на развитие и прогрессирование ДПН. Из препаратов этой серии эпалрестат показал неплохую эффективность в серии рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РПКИ). Согласно данным исследования с участием 196 пациентов, эпалрестат достоверно снижал выраженность нейропатических симптомов через 12 нед терапии [39]; в 3-летнем исследовании продолжительное лечение эпалрестатом хорошо переносилось пациентами и задерживало прогрессирование ДПН [40]. Следующий препарат – ранирестат – в РПКИ с участием 549 пациентов с легкой/средней степенью выраженности ДПН улучшал функциональное состояние моторных волокон периферических нервов, однако при этом не было выявлено достоверного улучшения состояния сенсорных волокон по сравнению с группой плацебо, и результаты количествен-

Таблица 2. Основные препараты патогенетической терапии ДПН [38]

Препарат	Механизм действия
Ингибиторы редуктазы альдолазы: • эпалрестат • ранирестат	Метаболизм полиола ↓
Тиоктовая кислота	Продукты окисления ↓
Актовегин®	Поли(АДФ-рибоза) ↓ Апоптоз ↓ Продукты окисления ↓ Оксигенация ↑ Транспорт глюкозы ↑
Бенфотиамин	Метаболизм транскетолазы: тиамин ↑
С-пептид	Кровоснабжение нерва ↑
Вазодилаторы: • ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (трандолаприл) • статины и фибраты • аналоги простагландина	Кровоснабжение нерва ↑

ного сенсорного тестирования оказались отрицательными [41].

Тиоктовая (α-липоевая) кислота представляет собой эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия. Тиоктовая кислота является коферментом митохондриальных мультиферментных комплексов и участвует в обеспечении реакций окислительного декарбоксилирования α-кетокислот, что имеет важнейшее физиологическое значение. Влияние тиоктовой кислоты весьма многогранно:

- улучшает метаболизм липидов, стимулирует обмен холестерина;
- способствует снижению концентрации глюкозы в крови и, увеличивая содержание гликогена в печени, способствует преодолению инсулинорезистентности;
- улучшает трофику нейронов.

Клинически применение тиоктовой кислоты (препарат Берлитион®) уменьшает боль и улучшает чувствительность пациентов с ДПН, что подтверждается электрофизиологическими данными. Препарат используется в качестве антиоксидантной симптоматической терапии ДПН более 40 лет и имеет одну из самых мощных доказательных баз по результатам клинических исследований (основные приведены в табл. 3). В недавнем Кокрановском обзоре [42] и метаанализе данных 1258 пациентов обобщен накопленный за много лет положительный опыт применения препарата. Известно, что внутривенное введение тиоктовой кислоты в течение 3 нед достоверно снижает симптомы нейропатии [43], положительный результат имеется и при пероральном приеме препарата в течение 5 нед [44]. В 4-летнем РПКИ NATHAN-1, включавшем 460 пациентов с ДПН малой и средней степени выраженности, показано, что пероральный прием α-липоевой кислоты снижал прогрессирование нейропатических симптомов и давал субъективное улучшение состояния [45]. Показано, что препарат хорошо переносится и безопасен в использовании как при внутривенном, так и при пероральном применении, тем не менее возможны аллергические реакции, гипогликемия (клинически может проявляться головокружением, повышенным потоотделением, головной болью, нарушением зрения), желудочно-кишечные и другие более редкие побочные эффекты (частота возникновения менее 1:10 000).

Тиоктовая кислота (Берлитион®) выпускается в таблетированной форме и в форме раствора для внутривенного введения:

Название	Результаты
ALADIN (Alfa-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) [47]	У пациентов с СД 2 и ДН внутривенные инфузии в течение 3 нед приводят к уменьшению боли и улучшению температурной и вибрационной чувствительности Доза 600 мг/сут не уступает по эффективности дозе 1200 мг/сут, но реже вызывает желудочно-кишечные побочные эффекты
ALADIN II [48]	У пациентов с СД 2 и ДН пероральный прием тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг/сут в течение 6 мес приводит к достоверному уменьшению симптомов сенсорной полинейропатии
ORPIL [49]	Терапевтический эффект получен у пациентов с ДН при назначении тиоктовой кислоты внутрь в дозе 1800 мг/сут
DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) [50]	У пациентов с СД 2 и ДН пероральный прием тиоктовой кислоты в дозе 800 мг/сут в течение 4 мес приводит к уменьшению проявлений вегетативной недостаточности
SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy trail) [51]	3-недельный курс внутривенного введения тиоктовой кислоты в дозе 600 мг уменьшает позитивные сенсорные симптомы и улучшает электрофизиологические показатели
SYDNEY II [52]	Оптимальной дозой для перорального приема является 600 мг, 1200 и 1800 мг лишь увеличивают частоту побочных эффектов
NATHAN I [45]	Применение 600 мг тиоктовой кислоты в течение 4 лет показало хорошую переносимость, улучшение симптоматики и замедление прогрессирования ДН
ESPALIPON II [53]	Показало одинаковую эффективность и безопасность применения пероральной и инфузионной форм в дозировке 600 мг

Препарат	Начальная доза, мг	Основная доза, мг	Нежелательные явления/примечания
Антиконвульсанты			
Прегабалин	25–27 3 раза в день	300–600 в день	Головокружение, сонливость, головная боль, увеличение массы тела. Психологическая зависимость. Одобрено для лечения болезненной ДПН
Габапентин	100–300 3 раза в день	900–3600 в день	Головокружение, сонливость, атаксия, усталость. Уменьшить дозу, при скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин
Антидепрессанты			
Дулоксетин	20–30 в день	60–120 в день	Сонливость, головокружение, головная боль, тошнота, сухость во рту, снижение аппетита. Избегать при печеночной недостаточности и при клиренсе креатинина <30 мл/мин. Одобрено для лечения болевой ДПН
Венлафаксин	37,5 в день	75–225 в день	Тошнота, головокружение, запор, сухость во рту, потеря массы тела
Амитриптилин	10–25 в день	25–100 в день	Боль в животе, головные боли, головокружение, бессонница, ортостатическая гипотензия, анорексия, тошнота, задержка мочи, запор, нарушение зрения, мидриаз, увеличение массы тела, ксеростомия, сонливость. Избегать у пациентов старше 60 лет
Опиоидные агонисты			
Трамадол	50 4 раза в день	200–400 4 раза в день	Запор, сонливость, тошнота, головная боль и головокружение
Тапентадол	50–100 4–6 раз в день; до 700 в первый день	600 в день	Тошнота, головокружение, сонливость, запор, рвота и головная боль. Возможность зависимости, злоупотребления
Местного действия			
Капсаицин 0,0075%		3–4 раза в день	Дополнение к пероральной терапии. Использование ограничено частотой применения. Вызывает денервацию, следовательно, может увеличить риск изъязвления стопы
Лидокаин 5% (пластырь)		До 18 ч в день	Местные реакции; в остальном имеет меньше побочных эффектов, чем системные препараты. Дополнение к пероральной терапии
Изосорбид динитрат		Пластырь (5 мг) перед сном	Головная боль. При этом доза уменьшается вдвое

- ампулы с концентратом для приготовления раствора для инфузий, содержащие 300 или 600 мг тиоктовой кислоты. Применяется 1 раз в сутки внутривенно капельно в дозе 300–600 мг 15–20 инфузий. Далее следует перейти на пероральный прием;
- таблетки по 300 и 600 мг тиоктовой кислоты. Принимают 1 раз в день натощак, за 30 мин до еды, не разжевывая и запивая водой, курс лечения может составлять 1–2 мес с перерывом в 3 мес.

Актовегин[®] – депротеинизированный гемодериват крови телят (более 200 активных биологических веществ), влияющий на процессы внутри клеток, что проявляется плейотропным нейропротекторным и метаболическим эффектами (повышение транспорта и потребления кислорода, утилизации глюкозы, увеличение числа выживших нейронов, активация транскрипционного фактора NF-κB, подавление активности поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, оксидативного стресса и апоптоза) [54]. Некоторая эффективность и хорошая переносимость препарата показаны в ходе РПКИ 567 пациентов с ДПН (20 дней внутривенные инъекции Актовегина 2000 мг/сут с последующим его назначением в таблетках 1800 мг/сут 140 дней) [55]. Но требуется больше данных для подтверждения возможного положительного эффекта терапии при ДПН.

Бенфотиамин – жирорастворимый дериват тиамина, который подавляет три основных метаболических пути, задействованных в патогенезе сосудистых нарушений при гипергликемии. Эффективность его применения при ДПН продемонстрирована в ряде РПКИ, например BENDIP [56] и др. [57, 58].

С-пептид увеличивает активность эндотелиальной NO-синтетазы и активность Na⁺K⁺-АТФазы, стимулирует факторы транскрипции и нейротрофические факторы, уменьшает функциональные и структурные изменения в периферических нервах (показано на моделях животных) [59]; в РПКИ с участием 139 пациентов на ранних стадиях СД 1 терапия С-пептидом через 6 мес привела к улучшению скорости проведения по сенсорным волокнам и других показателей ДПН [60].

Сопутствующая терапия кардиологических коморбидных расстройств может положительно влиять на функцию периферических нервов:

- ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или комбинация с блокатором кальциевых каналов по данным РПКИ улучшали ДПН при СД 1 [61, 62];
- статины и фибраты также имеют возможность предотвратить развитие ДПН [63, 64], их прием связан с уменьшением инфицирования диабетической стопы [65], частоты возникновения язвы и ампутаций нижних конечностей [66, 67];
- простагландин E₁ также обладает периферическим сосудорасширяющим действием и оказывает положительное влияние на ДПН; препарат получил широкое распространение в Японии для лечения диабетических язв стопы [68].

Лечение нейропатического болевого синдрома является отдельным весьма непростым направлением в терапии ДПН.

Улучшение гликемического контроля практически не уменьшает выраженность болевого синдрома при ДПН, даже напротив, быстрое и значимое снижение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) может вызвать острую болевую нейропатию [69].

Традиционным подходом к терапии болевой ДПН является эмпирический подбор средств, действующих на нейропатический компонент боли, с минимальными побочными эффектами. Основные препараты, применяемые для этой цели, приведены в табл. 4. Препаратами 1-й линии для лечения нейропатической боли считаются ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина –

СИОЗСиН (дулоксетин), антиконвульсанты (прегабалин, габапентин) и трициклические антидепрессанты (амитриптилин).

Трициклические антидепрессанты модулируют боль и обладают анальгетическим действием, реализующимся в том числе путем непрямого действия на опиоидную систему ЦНС и через серотонинергическую и норадреналиновую нейромодуляцию [70]. Наиболее часто при болевой ДПН используется amitriptilin, несмотря на отсутствие официального показания к применению. В недавнем Кокрановском обзоре [71] проанализированы 17 исследований (1342 пациента с нейропатической болью), и дано заключение о низкой эффективности лечения amitriptilin. Это довольно неожиданно, учитывая тот факт, что препарат считается средством 1-й линии для лечения нейропатической боли. Тем не менее авторы рекомендуют продолжать использовать трициклические антидепрессанты в составе комплексной терапии нейропатической боли.

СИОЗСиН, рекомендуемые при болевой ДПН (дулоксетин и венлафаксин), влияют на нисходящие тормозные ноцицептивные пути [72]. Кокрановский обзор, включивший 8 РПКИ (2728 пациентов), показал, что дулоксетин 60 мг/сут превосходил плацебо [73]. Прегабалин также одобрен FDA для лечения болевой ДПН на основе данных ряда РПКИ [74–76]. Сравнительный метаанализ ряда препаратов для лечения болевой ДПН показал, что прегабалин наиболее эффективен в уменьшении болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале [77]. Дулоксетин и прегабалин считаются препаратами 1-й линии терапии по заявлению АДА в 2017 г. [78]. Мирогалин недавно показал эффективность и хорошую переносимость во II–III фазе РПКИ болевой ДПН [79].

Комбинированное опиоидное и СИОЗСиН действие характерно для трамадола и тапентадола. Трамадол активирует опиоидные (μ-, δ- и κ-) рецепторы на пре- и постсинаптических мембранах афферентных волокон ноцицептивной системы, плюс имеет эффект СИОЗСиН. В Кокрановском обзоре определена довольно высокая эффективность трамадола при нейропатической боли, но в небольших, неадекватных по размеру исследованиях. Тапентадол продленного высвобождения (агонист μ-опиоидных рецепторов и ингибитор обратного захвата норадреналина) также показал эффективность в ряде РПКИ и рекомендуется FDA для терапии болевой ДПН [80].

В исследовании COMBO-DN (комбинированная терапия против монотерапии прегабалином и дулоксетином при диабетической нейропатии – ДН) результаты противоболевой терапии комбинацией (дулоксетин 60 мг/сут + прегабалин 300 мг/сут) и монотерапии высокими дозами (дулоксетин 120 мг/сут или прегабалин 600 мг/сут) оказались сопоставимы. По предварительному анализу монотерапия высокими дозами была более эффективна у пациентов с сильной болью, тогда как комбинированная терапия – у пациентов с легкой и умеренной болью [81]. В РПКИ с параллельными группами показано, что анальгетическая эффективность amitriptilina, дулоксетина и прегабалина сопоставима.

У пациентов с болевой ДПН ключевым направлением терапии является облегчение симптомов, и эта терапия также дает возможность снизить действие факторов риска прогрессирования ДПН. Для облегчения боли препаратами 1-й линии являются: прегабалин, габапентин, дулоксетин или amitriptilin; если они не работают, малоэффективны или имеют побочные эффекты, то в терапевтическую комбинацию можно добавить препараты 2-й линии или трамадол (см. табл. 4). Неплохой эффект дают препараты местного действия, такие как спрей или пластырь изосорбида динитрата [82]. Выбор препарата определяется коморбидным состоянием и эффективностью действия, проверяемой методом проб и ошибок. В последнее время

появилась надежда на более оптимизированный подход к лечению ДПН с выделением клинических фенотипов и разработкой новых препаратов таргетной терапии [83]. Например, детальное фенотипирование с использованием метода количественного сенсорного тестирования показывает, что пациенты с повышенной ноцицептивной чувствительностью лучше отвечают на терапию окскарбазепином, чем с низкой [84]. С другой стороны, выявление взаимосвязи с депрессией (маркер нарушения нисходящей тормозной модуляции) поможет выделить группу пациентов, хорошо отвечающих на терапию СИОЗСиН, например дулоксетином [85]. В ближайшее время разработка терапии болевой ДПН пойдет по пути персонализированного подхода с использованием маркеров, идентифицирующих специфические патогенетические механизмы у конкретного пациента, что увеличит эффективность лечения.

Литература/References

- Mursleen MT, Riaz S. Implication of homocysteine in diabetes and impact of folate and vitamin B₁₂ in diabetic population. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11 (Suppl. 1): S141–S146. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.023
- Xu Z, Zhang P, Long L et al. Diabetes mellitus in classical trigeminal neuralgia: a predisposing factor for its development. *Clin Neuro Neurosurg* 2016; 151: 70–2.
- Zeng L, Alongkronrusmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Researc* 2017; 10: 219–28.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 2456–65.
- Abbott CA, Malik RA, van Ross E.R et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34: 2220–4.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285–93.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40 (1): 136–54.
- Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain* 2010; 11 (11): 1129–35.
- Krause SJ, Backonja MM. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003; 19 (5): 306–14.
- Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92 (1–2): 147–57.
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–93.
- Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M et al. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Res* 2019; 8. PII: F1000 Faculty Rev-186.
- Martin CL, Waberski BH, Pop-Busui R et al. Vibration perception threshold as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2010; 33 (12): 2635–41.
- Tan LS. The clinical use of the 10g monofilament and its limitations: a review. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 90 (1): 1–7.
- Dyck PJ, Overland CJ, Low PA et al. Signs and symptoms versus nerve conduction studies to diagnose diabetic sensorimotor polyneuropathy: CI vs. NPhys trial. *Muscle Nerve* 2010; 42 (2): 157–64.
- Rajabally YA, Stettner M, Kieseier BC et al. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes – diagnosis and management. *Nat Rev Neurol* 2017; 13 (10): 599–611.
- Malik RA. Wherefore Art Thou, O Treatment for Diabetic Neuropathy? *Int Rev Neurobiol* 2016; 127: 287–317.
- Asghar O, Petropoulos IN, Alam U et al. Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2014; 37 (9): 2643–6.
- Løseth S, Stålberg EV, Lindal S et al. Small and large fiber neuropathy in those with type 1 and type 2 diabetes: a 5-year follow-up study. *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21 (1): 15–21.
- Smith AG, Russell J, Feldman EL et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29 (6): 1294–9.
- Lauria G, Cornblath DR, Johansson O et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005; 12 (10): 747–58.
- Hertz P, Bril V, Orszag A et al. Reproducibility of in vivo corneal confocal microscopy as a novel screening test for early diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabet Med* 2011; 28 (10): 1253–60.
- Edwards K, Pritchard N, Vagenas D et al. Utility of corneal confocal microscopy for assessing mild diabetic neuropathy: baseline findings of the LANDMark study. *Clin Exp Optom* 2012; 95: 348–54.
- Perkins BA, Lovblom LE, Bril V et al. Corneal confocal microscopy for identification of diabetic sensorimotor polyneuropathy: a pooled multinational consortium study. *Diabetologia* 2018; 61 (8): 1856–61.
- Petropoulos IN, Alam U, Fadavi H et al. Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with in vivo corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55 (4): 2071–8.
- Pritchard N, Edwards K, Dehghani C et al. Longitudinal assessment of neuropathy in type 1 diabetes using novel ophthalmic markers (LANDMark): study design and baseline characteristics. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 104 (2): 248–56.
- Azmi S, Ferdousi M, Petropoulos IN et al. Corneal Confocal Microscopy Identifies Small-Fiber Neuropathy in Subjects With Impaired Glucose Tolerance Who Develop Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (8): 1502–8.
- Pritchard N, Edwards K, Russell AW et al. Corneal confocal microscopy predicts 4-year incident peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38 (4): 671–5.
- Azmi S, Ferdousi M, Petropoulos IN et al. Corneal confocal microscopy shows an improvement in small-fiber neuropathy in subjects with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injection. *Diabetes Care* 2015; 38 (1): e3–4.
- Lewis E.J.H., Perkins BA, Lovblom LE et al. Effect of omega-3 supplementation on neuropathy in type 1 diabetes: A 12-month pilot trial. *Neurology* 2017; 88 (24): 2294–301.
- Lee CC, Perkins BA, Kayaniyl S et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care* 2015; 38 (5): 793–800.
- Ang L, Jaiswal M, Martin C et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014; 14 (9): 528.
- Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9739): 419–30.
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6: CD007543.
- Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352 (4): 341–50.
- Ziegler D, Landgraf R, Lobmann R et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 139: 147–54.
- Davidson EP, Coppey LJ, Shevalye H et al. Vascular and Neural Complications in Type 2 Diabetic Rats: Improvement by Sacubitril/Valsartan Greater Than Valsartan Alone. *Diabetes* 2018; 67 (8): 1616–26.
- Boulton A, Kemple P, Ametov A, Ziegler D. Поиск патогенетической терапии диабетической дистальной симметричной полиневропатии. *Нервно-мышечные болезни*. 2013; 3: 8–15. / Boulton A, Kemple P, Ametov A, Ziegler D. Поиск патогенетической терапии диабетической дистальной симметричной полиневропатии. *Нервно-мышечные болезни*. 2013; 3: 8–15.
- Goto Y, Hotta N, Shigeta Y et al. Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed Pharmacother* 1995; 49: 269–77.
- Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 1538–44.
- Bril V, Hirose T, Tomioka S, Buchanan R. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care* 2009; 32: 1256–60.
- Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A et al. Alpha-lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 456279.
- Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a metaanalysis. *Diabet Med* 2004; 21: 114–21.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–70.
- Ziegler D, Low PA, Litchy WJ et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with alpha-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2054–60.
- Данилов А.Б., Пилипович А.А. Тиоктовая кислота: современная терапия диабетической невропатии. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2017; 2. / Danilov A.B., Pilipovich A.A. Tioktovaia kislota: sovremennaia terapiia diabeticheskoi neuropatii. *Effektivnaia farmakoterapiia. Endokrinologija*. 2017; 2. [in Russian]

47. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425–33.
48. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radical Research* 1999; 31: 171–9.
49. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999; 22: 1296–301.
50. Ziegler D, Schatz H, Conrad F et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care* 1997; 20 (3): 369–73.
51. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 770–6.
52. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 2365–70.
53. Pirart J Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete Metab* 1977; 3: 97.
54. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neuro Sci* 2012.
55. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32: 1479–84.
56. Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebocontrolled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 600–5.
57. Haupt E, Lederemann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43: 71–7.
58. Fraser DA, Diep LM, Hovden IA et al. The effects of long-term oral benfotiamine supplementation on peripheral nerve function and inflammatory markers in patients with type 1 diabetes: a 24-month, double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Diabetes Care* 2012; 35: 1095–97.
59. Ekberg K, Johansson BL. Effect of C-peptide on diabetic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Exp Diabetes Res* 2008; 457912.
60. Ekberg K, Brismar T, Johansson BL et al. C-peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2007; 30: 71–6.
61. Malik RA, Tomlinson DR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: are there credible mechanisms for beneficial effects in diabetic neuropathy? *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 415–30.
62. Ruggenenti P, Lauria G, Iliev IP et al. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. *Hypertension* 2011; 58 (5): 776–83.
63. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (11): 894–900.
64. Davis TM, Yeap BB, Davis WA et al. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2008; 51 (4): 562–6.
65. Nassaji M, Ghorbani R, Saboori Shkofte H. Previous Atorvastatin Treatment and Risk of Diabetic Foot Infection in Adult Patients: A Case-control Study. *Wounds* 2017; 29 (7): 196–201.
66. Rajamani K, Colman PG, Li LP et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373 (9677): 1780–8.
67. Fox JD, Baquerizo-Nole KL, Macquhae F et al. Statins may be associated with six-week diabetic foot ulcer healing. *Wound Repair Regen* 2016; 24 (2): 454–7.
68. Miyata T, Yamada N, Miyachi Y. Efficacy by ulcer type and safety of lipoPGE1 for Japanese patients with diabetic foot ulcers. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 805–16.
69. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015; 138 (Pt 1): 43–52.
70. Benbouzid M, Gavériaux-Ruff C, Yalcin I et al. Delta-opioid receptors are critical for tricyclic antidepressant treatment of neuropathic allodynia. *Biol Psychiatry* 2008; 63 (6): 633–6.
71. Moore RA, Derry S, Aldington D et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD008242.
72. Hossain SM, Hussain SM, Ekram AR. Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Clin J Pain* 2016; 32 (11): 1005–10.
73. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD007115.
74. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63 (11): 2104–10.
75. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110 (3): 628–38.
76. Arezou JC, Rosenstock J, LaMoreaux L et al. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 2008; 8: 33.
77. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract* 2014; 14 (2): 167–84.
78. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther* 2018; 40 (6): 828–49.
79. Javed S, Alam U, Malik RA. Mirogabalin and emerging therapies for diabetic neuropathy. *J Pain Res* 2018; 11: 1559–66.
80. Vadivelu N, Kai A, Maslin B et al. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 95–105.
81. Bouhassira D, Wilhelm S, Schacht A et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. *Pain* 2014; 155 (10): 2171–9.
82. Agrawal RP, Goswami J, Jain S et al. Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (3): 371–8.
83. Vollert J, Maier C, Attal N et al. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *Pain* 2017; 158 (8): 1446–55.
84. Demant DT, Lund K, Vollert J et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain* 2014; 155 (11): 2263–73.
85. Marshall AG, Lee-Kubli C, Azmi S et al. Spinal Disinhibition in Experimental and Clinical Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes* 2017; 66 (5): 1380–90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней Института последипломного образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: aapilipovich@mail.ru