

## ЛЕКЦИЯ/ОБЗОР

© БАРИНОВ А.Н., МАХИНОВ К.А., 2015

УДК 616.9-007-02:616.379-008.64-06:616.833]-085

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НЕВРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

Баринов А.Н., Махинов К.А.

Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета. Научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ. Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11.

*Диабетическая полиневропатия (ДПН) является поздним осложнением сахарного диабета (СД). Одним из наиболее значимых симптомов в клинической картине ДПН является невропатическая боль. Механизмы развития данного симптома до конца не изучены. Однако известно, что при развитии данного симптома происходят функциональные перестройки на всех уровнях нервной системы. Лечение ДПН складывается из этиотропного, патогенетического и симптоматического. Этиотропная терапия на сегодняшний день направлена на коррекцию уровня глюкозы в крови. Альфа-липоевая кислота является основным препаратом в патогенетической терапии. Лечение болевого синдрома проводят антиконвульсантами либо антидепрессантами. В сложных случаях прибегают к адъювантным препаратам.*

Ключевые слова: невропатическая боль; диабетическая полиневропатия; тонкие волокна.

Для цитирования: Неврологический журнал. 2015; 20 (2): 4–13.

## PATHOGENIC TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN IN DIABETES MELLITUS

Barinov A.N., Makhinov K.A.

Neurological and neurosurgical department, scientific and research neurological department of scientific and research center of I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, Moscow, Russia, 119021, Moscow, Rossolimo str., 11.

*Diabetic polyneuropathy (DP) is a delayed complication of diabetes mellitus. One of the most relevant symptoms of DP is neuropathic pain syndrome. Mechanisms of neuropathic pain are not yet fully studied. But it's well known that in neuropathic pain syndrome functional reconstructions are seen at all levels of the nervous system. Etiological, pathogenetic and symptomatic therapy is used for DP treatment. Etiological therapy focused on glucose blood level correction for long period. Alpha-Lipoic acid is one of the main drugs used for pathogenetic therapy. Anticonvulsants and antidepressants are also used for neuropathic pain syndrome management. In severe cases additional adjuvant therapy can be considered.*

Key words: neuropathic pain; diabetic polyneuropathy; small fibers.

For citation: Nevrologicheskii zhurnal. 2015; 20 (2): 4–13.

В ближайшее время ожидается рост заболеваемости СД, что приведет к росту встречаемости его ранних и поздних осложнений. Типичная ДПН может протекать с развитием невропатического болевого синдрома. Развитие боли встречается менее чем в 50 % случаев, но материальные затраты на эту группу пациентов значительно превышают таковые в безболевогой группе, что свидетельствует не только о социальной значимости данного состояния, но и экономическом значении.

Механизмы развития невропатической боли у пациентов с ДПН остаются до конца не изученными. Хроническая гипергликемия является основным фактором, приводящим к поражению нерва, однако

повреждение происходит не только из-за прямого воздействия токсических концентраций глюкозы, но и опосредованно через микроангиопатию.

В настоящее время в арсенале врачей есть большое количество фармакологических средств для лечения болевой формы ДПН. В первую очередь это этиотропная терапия, включающая контроль уровня глюкозы и поддержание его на соответствующих уровнях. Вторым звеном является патогенетическая терапия с применением препаратов альфа-липоевой кислоты и мильгаммы.

В лечении невропатической боли основными группами препаратов являются антиконвульсанты и антидепрессанты. Полное купирование болевого синдрома наблюдается редко и препарат считается эффективным, если боль снижается на 30%. В отсутствие желаемого эффекта возможно применение комбинированной терапии, либо назначение дополнительных средств локально действующих или опиоидного ряда. Конечным звеном в терапии является чрескожная стимуляция нервов, проводимая нейрохирургами. Основные характеристики применяемых препаратов в лече-

Сведения об авторах:

Баринов Алексей Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ст. науч. сотр. НИЦ, e-mail: mnom-mc@mail.ru;

Махинов Константин Алексеевич – аспирант каф. неврологии и нейрохирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: mkostya@mail.ru

**Наиболее часто используемые препараты для симптоматической терапии болевой формы ДПН [12]**

Название	Дозирование	NNT*	NNH**	Побочные эффекты	Комментарии
Габапентин	300–3600 мг/сут	3,9–5,1	17,8–26,1	Головокружение, сонливость, запоры, отеки ног	Зависимы от дозы, с осторожностью при почечной недостаточности
Прегабалин	50–300 мг/сут	4,04–5,99	11,7	Головокружение, сонливость, увеличение массы тела, отеки ног	Зависимы от дозы, с осторожностью при почечной недостаточности
ТЦА (амитриптилин, нортриптилин)	10–150 мг/сут	2,1	2,8 – малые****, 19	Сухость во рту, двоение	Препараты выбора при сопутствующей инсомнии/депрессии, избегать при нарушениях проведения сердца
Дулоксетин	60–120 мг/сут	5,2–4,9	17,5–8,8	Тошнота, сонливость, головокружение, снижение аппетита, запоры	Избегать назначения при печеночной недостаточности, и при CrCl**** < 30 мл/мин
Трамадол	50–100 мг/сут (max 400 мг/сут)	2,6–3,5	9	Запоры, сонливость, вертиго, тошнота, рвота	Риск зависимости, исключить при припадках, при передозировке: остановка дыхания
Лидокаин	Пластырь – 12 ч	–	–	Аллергические реакции	Дополнительная терапия
Капсаицин	Пластырь 3–4 раза/сут	5,7	2,5	Жжение, покалывание, аллергические реакции	Дополнительная терапия

Примечание. \* – до достижения эффекта снижения боли на 50% и больше; \*\* – до развития побочного эффекта, требующего отмены препарата; \*\*\* – клиренс креатинина; \*\*\*\* – не требующие отмены препарата.

нии невропатической боли при ДПН представлены в таблице.

**Актуальность**

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире за последние 20 лет увеличилась со 130 млн в 1990 г. до 382 млн человек в 2013 г. Ожидается, что к 2035 г. этот показатель вырастет до 592 млн [1, 2].

В Российской Федерации на начало 2010 г. было зарегистрировано 3,163,3 млн человек с СД. В первых месяцах 2012 г. было зарегистрировано более 3,540 млн больных с СД, 90% из которых были пациенты с СД 2-го типа. И по сложившейся тенденции ожидается рост распространенности СД до 5,81 млн больных в течение ближайших 20 лет [2–4].

Поражения периферической нервной системы относятся к поздним осложнениям СД и развиваются у 50% пациентов с длительно текущей гипергликемией. Болевой синдром у пациентов с СД встречается в 10–20% случаев, и примерно в половине случаев он отмечается у пациентов с развившейся диабетической полиневропатией (ДПН) [5–8].

Болевой синдром при ДПН требует назначения симптоматического противоболевого лечения, что значительно повышает экономические затраты на ведение таких пациентов. Так, годовые расходы в 2001 г. в США на симптоматическое лечение пациентов с ДПН при СД 1-го типа составили 4,6 млрд долларов и на пациентов с ДПН при СД 2-го типа 13,7 млрд долларов [9]. Примечательно, что на одного пациента с болевой формой ДПН тратится до 14 тыс. долларов в год, в то время как на пациента с безболевой формой ДПН эта цифра не превышает 6,5 тыс. долларов ежегодно. Согласно данным D.P. Ritzwoller, J.L. Ellis и

др. большая часть из этой суммы расходовалась на неоднократные обращения в медицинские учреждения и хирургические манипуляции, в частности лечение трофических язв [10]. Пациенты с болевой формой чаще обращались за медицинской помощью в течение года (9 раз и более), в то время как пациенты с безболевой формой ДПН обращались в среднем за медицинской помощью 5 раз в год [10].

Невропатический болевой синдром при ДПН является одним из ведущих факторов, снижающих качество жизни пациентов. Невропатическая боль может приводить к нарушению сна и вызывать эмоциональные расстройства. Наиболее частыми сопутствующими и снижающими качество жизни эмоциональными расстройствами являются тревога и депрессия [11]. Подбор обезболивающей терапии может потребовать некоторое время.

**Эпидемиология болевого синдрома при ДПН**

В популяционном исследовании, проведенном M. Davies, S. Brophy и др., на 269 пациентах с ДПН невропатический болевой синдром отмечался у 51 (19%) пациента, в то время как боль не невропатического характера отмечалась у 99 (36,8%) пациентов, а сочетание невропатической с другими видами боли наблюдалось у 20 (7,4%). Таким образом, распространенность невропатической боли среди пациентов с ДПН составила 26,4%. Выраженность болевого синдрома у 80% пациентов была умеренной и сильной [12, 13].

В других эпидемиологических исследованиях боли при ДПН, проведенных M. Gore, N.A. Brandenburg и соавт., было показано, что в 2/3 случаев, помимо невропатического синдрома, присутствовала как мини-

мум еще одна причина, способная вызывать болевой синдром. В группе пациентов с ноцицептивной болью наиболее часто встречались такие нозологии, как остеоартрит (34 %), неспецифическая боль в спине (27%), синдром запястного канала (14%), а также в 13% случаев отмечалась комбинация неспецифической и невропатической боли в спине. При этом нередко у пациентов встречались эмоционально-аффективные нарушения: у 28% депрессия, у 27% больных тревога [14]. По нашим данным, отмечалась большая склонность к катастрофизации у пациентов с болевой формой ДПН (22,5% против 16%).

Причиной невропатического болевого синдрома при СД в 10% случаев могут быть другие полиневропатии. Правильно проведенная дифференциальная диагностика у больных с СД позволяет точно подобрать этиотропную и/или патогенетическую терапию пациентам с невропатическим болевым синдромом. Наиболее часто при СД после ДПН встречается алкогольная полиневропатия с дефицитом витамина В<sub>1</sub>, а также В<sub>12</sub>-дефицитная полиневропатия. У этих больных назначение витаминотерапии носит не только заместительный характер (этиотропная терапия), но и является компонентом нейротропной (патогенетической) терапии, направленной на восстановление функции периферических нервов. Реже СД выявляется в сочетании с гипотиреозом, что также может вызывать развитие полиневропатии, при которой потребуются назначение гормонов щитовидной железы, помимо сахароснижающей терапии [14].

### Патофизиология болевого синдрома

Причины развития болевого синдрома при ДПН до конца не изучены. В общем виде последовательность патофизиологических реакций при СД представляет собой цепь: гипергликемия – полиневропатия – невропатическая боль. Последнее звено не постоянно и встречается реже, чем в трети случаев, что, по-видимому, обусловлено генетически детерминированными особенностями ноцицептивной и антиноцицептивной системы пациентов. Второе звено цепи – полиневропатия при СД встречается менее чем у половины больных: ДПН на момент установления диагноза СД выявляются у 8% больных, через 20 лет болезни – более чем у 40%, а через 25 лет – примерно у 50% пациентов, причем речь идет лишь о случаях с наличием клинической симптоматики. Если учитывать еще и бессимптомные формы этого заболевания, то в популяции больных СД 1-го типа ДПН встречается в 54% случаев, а при СД 2-го типа – в 45% [3]. Тем не менее почти у половины больных СД неврологические осложнения не развиваются. По мнению ряда исследователей, это связано с различным уровнем генетически детерминированной экспрессии антиоксидантных ферментов (супероксид дисмутаза, PАРР и др.), что дает одним больным СД большую «устойчивость» к оксидативному стрессу, а у тех больных СД, чья естественная антиоксидантная защита слабее, ДПН развивается раньше и протекает в более тяжелой форме [15].

Значимость гипергликемии как одного из наи-

более ведущих факторов в развитии ДПН была показана в ряде исследований. Так, исследование The Diabetes Control and Complications Trial, которое продолжилось в программе Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, показало, что значимым фактором риска развития ДПН являются не только высокие показатели гипергликемии, но и длительность течения самого СД [16]. Показано достоверное снижение скорости прогрессирования поражения нервной системы на 60% при проведении агрессивной сахароснижающей терапии в течение 10 лет. Еще один важный вывод из этих работ был и тот, что, помимо гипергликемии, существуют и другие значимые в патогенезе факторы.

Стойкая гипергликемия приводит к избыточному депонированию глюкозы в нервной ткани. Вначале на утилизацию ее излишнего количества расходуются ферменты, функционирующие при нормогликемии. Однако при их недостаточности в процесс вовлекаются и другие ферментные системы клетки. Каскад патологических реакций, развивающихся вначале последовательно, а затем и параллельно, можно разделить на метаболические и дизиммунные. Ключевым механизмом метаболических нарушений при СД является оксидативный стресс. При этом отмечается рост концентрации сорбитола и гомоцистеина в нервной ткани. Повышение уровня сорбитола приводит к снижению активности Na-K-АТФазы и уменьшению концентрации свободного карнитина и миоинозитола в клетке. Таким образом, эти вещества являются маркерами выраженности патологического процесса: по мере прогрессирования изменений в нервной ткани их концентрация снижается. Остается не до конца ясным, обладает ли миоинозитол защитным эффектом, или же изменения его концентрации являются лишь следствием метаболических расстройств. Относительно другого биохимического маркера ДПН, карнитина, в последнее время накапливается все больше сведений, свидетельствующих о его возможной защитной роли в развитии невропатий, что позволяет рассматривать препараты карнитина в качестве потенциальной патогенетической терапии при ДПН [17–20].

Помимо внутриклеточных изменений, происходят и внеклеточные, которые катализируют патологический процесс. Наиболее значимым является снижение синтеза оксида азота в эндотелии сосудов, которое в дальнейшем ведет к снижению их реактивности, что усугубляет ишемию нерва [21, 22]. Этот процесс нельзя рассматривать отдельно от системных проявлений хронической гипергликемии, таких как микро- и макроангиопатии, а также дисметаболических расстройств, сопровождающих СД. К ним относятся гиперхолестеринемия и дислипидемия, ожирение и артериальная гипертензия. Многие авторы объединяют данное состояние в понятие метаболического синдрома [23]. Считается, что ожирение является дополнительным фактором, усугубляющим поражение периферических нервов при ДПН, путем отложения в нервной ткани жиров. В норме эти высокоэнергетические вещества (жиры) аккумулируют-

ются в жировой ткани, мышцах и печени, но, когда емкость этих «резервуаров» исчерпана, начинается их депонирование в нервной ткани, что ускоряет истощение ферментных систем клетки и способствует митохондриальной дисфункции. Таким образом, истощаются антиоксидантные системы митохондрий и усиливается оксидативный стресс [23–26].

Дислипидемия может влиять на нервную ткань и посредством связывания с рецепторами на поверхности клетки. Известно, что на поверхности тел нейронов расположены рецепторы к липопротеидам низкой плотности (ЛПНП), которые активируются при повышенном уровне окисленных ЛПНП. В состоянии дефицита ферментных систем стимуляция этих рецепторов приводит к усилению уже имеющегося повреждения митохондрий. В клетке происходит перестройка регуляторных механизмов посредством системы ингибирования ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) и систем ряда киназ и пр. [27, 28]. Регуляторные нарушения в нервной клетке приводят к нарушению их взаимодействия с иммунной системой. Происходит активация M1-макрофагов с последующим провоспалительным влиянием на поврежденный нерв. Есть данные, что поверхностные белки на мембране клеток при избыточной концентрации глюкозы подвержены гликированию, в результате изменяются их антигенные свойства и могут развиваться иммунные реакции к этим комплексам [21, 29, 30].

Следующим фактором, усиливающим повреждение периферических волокон, является артериальная гипертензия (АГ), которая усиливает процессы развития микро- и макроангиопатии у больных с СД, тем самым усугубляя ишемию нерва и усиливая оксидативный стресс [21, 29].

Совокупность вышеизложенных процессов приводит к развитию восходящей дегенерации нервных волокон начиная с наиболее дистальных отделов. Развиваются процессы демиелинизации с параллельным вовлечением в патологический процесс осевых цилиндров и развитием аксонопатии. При истончении миелиновой оболочки возникает возможность передачи нервного возбуждения (потенциала действия) с одного аксона на другой близлежащий аксон «в обход» синаптической щели – эфептическая передача нервного сигнала. Считается, что этот механизм может являться одним из основных в развитии спонтанных болей по типу «прохождения электрического тока» [31].

Возникшая в результате повреждения нервных волокон длительная активность в ноцицепторах становится самостоятельным патогенным фактором. Из периферических окончаний С-ноцицепторов в ткани выделяются нейрокинины, такие как субстанция Р, нейрокинин А. Они способствуют высвобождению из тучных клеток и лейкоцитов медиаторов воспаления – простагландинов, цитокинов и биогенных аминов. В результате в области болей развивается нейрогенное воспаление, медиаторы которого (простагландины, брадикинин) еще больше повышают возбудимость ноцицептивных волокон, усиливая сенситизацию ноцицепторов и спо-

собствуя развитию гипералгезии. Повреждение периферических нервов при ДПН приводит к перестройке звеньев в центральной нервной системе посредством механизмов контроля возбудимости ноцицептивных нейронов и изменения характера взаимодействия ноцицептивных структур между собой [31].

Развитие неврогенного болевого синдрома сопровождается увеличением возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга, в таламических ядрах, соматосенсорной коре больших полушарий. Одновременно с повышением возбудимости нейронов повреждение периферических нервов приводит к гибели части ноцицептивных нейронов и тормозных интернейронов в структурах спинного мозга, ядрах зрительных бугров и соматосенсорной коры головного мозга. Гибель нейронов в этих условиях обусловлена чрезмерным выбросом в синаптическую щель глутамата и нейрокининов, обладающих в избыточных концентрациях цитотоксическим действием, – «глутаматным ударом». Последующее замещение погибших нейронов клетками глии способствует возникновению устойчивой деполаризации сохранившихся нейронов и повышению их возбудимости. С гибелью тормозных интернейронов связывают дефицит опиоидного, глицинового и ГАМКергического торможения, в результате чего происходит «растормаживание» нейронов и формируется длительная самоподдерживающаяся активность. Дегенерация центральных терминалей аксонов ноцицепторов и трансинаптическая гибель нейронов в отдельных структурах ЦНС инициируют нейропластические процессы, приводящие к новым межнейронным взаимодействиям.

В условиях повышенной возбудимости нейронов и снижения их торможения возникают группы гиперактивных нейронов, образующие единую сеть с самоподдерживающейся активностью, облегчаются синаптические межнейронные взаимодействия, происходит активация «молчащих» нейронов. Такая реорганизация приводит к появлению стимуло-независимой спонтанной боли. Дизрегуляторные процессы затрагивают не только первичное ноцицептивное реле в задних рогах спинного мозга, но и распространяются на вышележащие структуры системы болевой чувствительности. Контроль за проведением ноцицептивных импульсов в ЦНС со стороны антиноцицептивных структур головного мозга при невропатических болевых синдромах становится неэффективным как на сегментарном уровне (теория воротного контроля боли), так и нисходящего. Происходит сенситизация в задних рогах спинного мозга [32–35].

Однако, по-видимому, это не полная картина патогенеза, поскольку она не может объяснить многие клинические особенности ДПН, например ее острые формы.

Первичным болевым триггером является периферическое повреждение, которое протекает в 2 этапа – демиелинизации и аксонопатии. На этапе демиелинизации процесс потенциально обратим, в то время как

распад осевого цилиндра репарации не подлежит, сопровождаясь полной утратой его функции. Этим объясняется феномен прекращения боли при полной гибели волокна у пациентов с длительно текущим СД [35].

При гистологическом исследовании биопсийного материала пациентов с болевой и безболевой формами ДПН существенных структурных отличий не обнаружено. Все структурные изменения в рамках патологического процесса в тонких и толстых волокнах, активность регенеративных процессов у этих групп пациентов были сопоставимы [36]. Однако в недавно завершившихся гистологических исследованиях выявлялись различия в длине тонких волокон в эпидермисе и роговице у больных с болевой и безболевой формами ДПН [37].

На постсинаптической мембране в задних рогах спинного мозга происходит ряд изменений, приводящих к их сенситизации, путем «экспрессии воспаления в спинной мозг». В исследовании на мышах было показано, что метаболизм глюкозы ферментом альдозоредуктазой в олигодендроцитах приводит к повышению экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Поэтому введение препаратов, блокирующих альдозоредуктазу и ЦОГ-2, в область спинного мозга приводило к снижению гипералгезии у животных [38–40]. Возможно, блокированием ЦОГ-2 с последующим снижением продукции простагландинов при активации микроглии в задних рогах спинного мозга объясняется эффект нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) при ДПН и пристрастие к этой группе препаратов ряда пациентов.

Выявляемые изменения в нервной ткани головного мозга косвенно свидетельствуют о перестройке структур и их взаимодействии. На гистологических срезах аутопсийного материала отмечаются диффузные атрофические изменения в веществе головного мозга у больных с длительным СД и развившейся ДПН. При проведении МРТ высокого разрешения и позитронной эмиссионной томографии головного мозга у пациентов с ДПН отмечалось снижение метаболизма в области таламуса [34, 41].

Известно, что в большей степени психологическим фактором, обуславливающим восприятие и хронизацию боли, является депрессия. Считается, что депрессия может усилить болевой синдром при ДПН в результате снижения активности антиноцицептивной системы. При этом до конца не установлена связь между депрессивным состоянием у пациентов с СД и болью при ДПН. Тяжелые депрессивные расстройства характерны для больных СД с выраженной ретинопатией, приводящей к потере зрения, однако болевая невропатия у таких больных встречается не чаще, чем в общей популяции больных СД. Достоверно болевой синдром коррелирует с тревожными расстройствами при ДПН [42–44]. Уменьшение психологического напряжения при помощи психотерапевтических методов коррекции (аутотренинг, рациональная психотерапия) позволяет повысить эффективность лечения боли при ДПН.

Изменения, происходящие на всех уровнях нервной системы, тоже не могут в полной мере объяснить различие фенотипов болевого синдрома при ДПН, а также отсутствие невропатической боли у большинства пациентов с ДПН. Вероятно, в развитии болевого синдрома, как и в развитии ДПН при СД, ведущая роль принадлежит генетически детерминированным особенностям ноцицептивной и антиноцицептивной системы пациентов.

В настоящее время терапия болевой формы ДПН складывается из 3 направлений: этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение.

### Этиотропная терапия

Этиотропной терапией при ДПН является не только коррекция уровня глюкозы в крови, но и длительное поддержание данного состояния. Лечение состоит из медикаментозного и нефармакологического воздействия и должно проводиться на всех этапах заболевания. Однако наряду с показателем сахара в крови существует и немодифицируемый фактор, который не менее важен в патогенезе развития ДПН, – это длительность СД.

### Патогенетическая терапия

К препаратам первой линии патогенетической терапии относится альфа-липовая кислота (АЛК). По эффективности данной группы было проведено несколько крупных исследований. Так, в исследовании ALADIN было продемонстрировано, что внутривенное введение АЛК в дозе 600 мг/сут дает не менее выраженный эффект, нежели 1200 мг/сут, но частота развития осложнений меньше, чем при более высоких дозах. Метаанализ 4 плацебо-контролируемых (ALADIN, NATHAN, SYDNEY, DECAN) исследований ( $n = 1258$ ) с применением 600 мг АЛК внутривенно показал уменьшение результатов по шкале, оценивавшей выраженность заболевания по общей шкале симптомов неврологических симптомов (общая оценка симптомов – Total Symptom Score) начиная с 8-го дня лечения. Противоболевой эффект развивался в интервале с 3-й по 5-ю неделю. В неконтролируемых исследованиях на 26 пациентах показана эффективность пероральной дозы 600 мг/сут при ДПН, включая и асимптомные формы заболевания [45–50].

В последнее время все чаще встречаются данные о применении витаминов в патогенетической терапии ДПН. Многие витамины задействованы в путях утилизации глюкозы в качестве ко-факторов. Большее количество работ отмечается по витаминам группы В. Так, изучение эффективности бенфотиамин проводилось в ряде исследований, наиболее крупное из них – на 40 пациентах с ДПН. Препарат показал свою эффективность при назначении 100 мг 4 раза в день в течение 3 нед в сравнении с плацебо. Клиническую эффективность витамина В<sub>12</sub> исследовали на 21 пациенте с ДПН и в контрольной группе в 22 человека. Назначение препарата на протяжении 4 мес в дозе 500 мкг 3 раза в день внутримышечно показало схожие результаты с назначением бенфотиамин [34].

Еще одной группой препаратов, используемых для патогенетической терапии, являются антихолинэстеразные препараты. Так, исследование, проведенное на 40 пациентах, принимавших 20 мг нейромидина 3 раза в день, показало уменьшение болевого синдрома, улучшение в течение 6 нед показателей ряда шкал (NTSS-9, NISLL), а также и повышение амплитуды М-ответа в ногах [51, 52].

### **Симптоматическая терапия**

В настоящее время наиболее часто используемыми препаратами в лечении невропатической боли являются антидепрессанты и антиконвульсанты. Иногда при резистентных к терапии случаях или недостаточном противоболевом эффекте могут быть использованы опиоиды, местнодействующие средства. При подборе терапии следует учитывать возраст, сопутствующую соматическую патологию, психологические особенности пациента и болевого синдрома.

### **Антиконвульсанты**

Механизмы действия габапентина и прегабалина до конца не изучены, считается, что их эффект развивается благодаря связи с альфа-2-дельта-субъединицей Са-каналов на пресинаптическом нейроне, что приводит к снижению поступления ионов кальция в клетку и снижения ее возбудимости.

Габапентин всасывается через желудочно-кишечный тракт, активную систему аминокислотного транспорта. Это определяет его биодоступность, при конкурентной транспортировке возможно снижение концентрации препарата. К побочным эффектам габапентина относят развитие периферических отеков и увеличение массы тела пациента.

Прегабалин сильнее габапентина в 6 раз, это связано с тем, что он более аффинен к альфа-2-дельта-субъединицам Са-каналов и более прочно связывается с ними, нежели габапентин. Фармакокинетика прегабалина линейна при дозах 150–600 мг/сут, что позволяет легко контролировать развитие побочных реакций.

Препараты не метаболизируются ферментами CYP450, которые играют значительную роль в фармакокинетике многих препаратов, поэтому легко сочетаются с другими препаратами и выводятся с мочой в неизменном виде. После длительного приема при резкой или быстрой отмене у пациента могут возникнуть нарушения сна, тошнота и головная боль [53–58].

В клинической практике для оценки эффективности препарата используется параметр NNT (number need to treat), который показывает минимальное количество пациентов, которым следует назначить препарат, чтобы получить развитие положительного эффекта от 30% у одного из них. Другим значимым параметром является NNH (Number need to harm), который показывает минимальное количество пациентов, у которых при назначении препарата будут развиваться побочные явления у одного из них. Поэтому для препарата лучше, чтобы показатель NNT был как можно ниже, а второй – NNH как можно

выше. Показатели NNT и NNH для габапентина составили 3,9–5,1 и 17,8–26,1 соответственно. Для прегабалина 4,04–5,99 и 11,7 соответственно [55, 56].

### **Антидепрессанты**

Механизм действия антидепрессантов связан с их способностью уменьшать обратный захват серотонина и норадреналина, тем самым активируя антиноцицептивную систему. До конца остается не изученным вопрос, влияют ли антидепрессанты в малых дозах на психическое состояние пациентов.

Группа трициклических антидепрессантов (ТЦА) является группой выбора при наиболее сильно выраженных болевых синдромах, а также при сопутствующей инсомнии и/или депрессии. Однако стоит избегать назначения ТЦА пациентам с нарушениями проводимости сердца, а также пожилым из-за повышения риска падений – следствия ортостатической гипотензии. У дезипрамина и нортриптилина побочный антихолинэргический эффект менее выражен, чем у амитриптилина.

Группа ингибиторов обратного захвата серотонина и адреналина дает противоболевой эффект по тем же механизмам, что и ТЦА. Побочные эффекты у препаратов этой группы менее выражены. Дулоксетин не следует назначать пациентам с почечной или печеночной недостаточностью [54, 59–70].

Показатели NNT и NNH для амитриптилина составили 2,1 и 2,8–19 соответственно. Разброс в показателях NNH был столь велик вследствие того, что побочные эффекты условно разделяли на малые, которые не требовали отмены препарата, и большие, при развитии которых прием препарата отменяли [62–64].

### **Опиоидные препараты**

Противоболевой эффект опиоидов связан с их аффинностью с мю-опиоидными рецепторами. Препараты этой группы не являются препаратами первой линии и должны использоваться в случаях, резистентных к препаратам первой линии. Общим противопоказанием к применению препаратов данной группы является наличие алкогольной или любой другой зависимости.

Все чаще для уменьшения побочного эффекта опиоидных препаратов используют комбинированные средства. Наиболее эффективной представляется комбинация с неопиоидными анальгетиками. Комплексный препарат залдиар содержит 37,5 мг трамадола и 325 мг парацетамола. Проведение сравнительных исследований монотерапии залдиаром с габапентином на срок 6 нед не выявило значительных отличий обезболивающего эффекта [71–73].

### **Местнодействующие средства**

В лечении болевой формы ДПН используются препараты местного действия. Однако эта группа не однородна. Наиболее яркими представителями являются капсаициновый и лидокаиновый пластыри. Механизм капсаицина связан с уменьшением субстанции Р в окончаниях С-волокон. Его побочный эффект

включает в себя жжение, покалывание и эритему. Также к неудобствам данного препарата можно отнести и частоту его использования – до 4 раз в сутки.

Механизм действия лидокаина связан с ингибированием вольтаж-зависимых Na-каналов. Для обезболивания используют 5% пластырь. Наиболее часто встречающимися побочными явлениями становятся кожные аллергические реакции. Хотя системный эффект от локального использования 5% пластыря с лидокаином мал, но все же производитель рекомендует использовать его с осторожностью у пациентов с выраженной сердечной, почечной или печеночной недостаточностью. Рандомизированных исследований по эффективности с определением количественных показателей NNT и NNH не проводилось [74–77].

### Комбинированная терапия

Наибольший интерес представляют комбинации препаратов разных групп в терапии невропатической боли. В недавно завершившемся двойном слепом рандомизированном исследовании COMBO-DN проводилась оценка эффективности терапии боли монотерапией дулоксетином, прегабалином и их комбинациями. Дизайн исследования заключался в сравнении 2 групп пациентов с болевой формой ДПП. Первую группу составил 401 пациент, получавший 30 мг/сут дулоксетина в течение 1 нед, после чего на период 7 нед дозу увеличивали до 60 мг/сут. Вторая группа состояла из 403 пациентов, получавших 150 мг/сут прегабалина в течение 1 нед, после чего на период 7 нед дозу увеличивали до 300 мг/сут. По истечении 8 нед оценивали эффективность противоболевой терапии в обеих группах. Результаты исследования показали, что дулоксетин в 52,2% случаев уменьшал боль на 30%, в то время как прегабалин показывал схожий результат лишь в 36,9% случаев. Эффективность этих препаратов в достижении эффекта в 50% отмечена в 40,3 и 27,8% случаев соответственно. Спустя 8 нед терапии пациентов, не достигших адекватного противоболевого эффекта, рандомизированно распределяли в 3 группы, в 2 из них дозу препарата поднимали до максимальных значений (120 мг дулоксетина, 600 мг прегабалина), а в 3-й группе добавляли препарат другой группы в средней терапевтической дозировке (дулоксетин 60 мг и прегабалин 300 мг). Сравнение эффективности максимальных доз и комбинации 2 препаратов в среднетерапевтических дозах проводили через 4 и 8 нед терапии. В период 4- и 8-недельной терапии отмечалась тенденция к более эффективному болевому контролю при использовании комбинированной терапии, хотя значительных достоверных отличий зафиксировано не было [78].

В другом, более раннем исследовании была показана эффективность комбинации терапии нортриптином с габапентином в сравнении с монотерапией соответствующими препаратами. В исследование было включено 56 пациентов, которые были рандомизированы в 3 группы. В 1-й применялся габапентин в дозе до 1200 мг 3 раза в сутки, во 2-й – ТЦА (нортриптилин) в дозе до 50 мг 2 раза в сутки и в 3-й использовалась комбинация этих препаратов, срок

наблюдения составил 6 нед. Пациентам разрешалось продолжать прием НПВС, опиоидных и неопиоидных анальгетиков, если пациенты применяли их до начала исследования. На этапе титрации дозу поднимали 2 раза в неделю, далее шла 1 нед с максимально переносимой дозой, после чего дозу постепенно снижали. Комбинированная терапия показала свою эффективность в 53% случаев, в то время как монотерапия нортриптилином – в 39% и габапентином – в 31% наблюдений [79].

Однако, несмотря на весь спектр применяемых препаратов, добиться удовлетворительного эффекта у всех пациентов не представляется возможным. При неэффективности проводимой терапии или наличии противопоказаний к применению препаратов возможно использование методов функциональной нейрохирургии. Наиболее распространенной операцией при болевой ДПП является чрескожная стимуляция спинного мозга.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *IDF Diabetes Atlas*. 6-th ed. 2013.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу. *Вестник РАМН*. 2012; 1.
3. Подачина С.В. Диабет 2013: проблемы и решения. *Трудный пациент*. 2013; 5.
4. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2011; 1.
5. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabet. Care*. 2006; 29: 1518–22.
6. Galer B.S., Ghanas A., Jensen M.P. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2000; 47: 123–8.
7. Veves A., Backonja M., Malik R.A. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med*. 2008; 9: 660–74.
8. Veves A., Manes C., Murray H.J., Young M.J., Boulton A.J. Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients. *Diabet. Care*. 1993; 16: 1187–9.
9. Gordois A., Scuffham P., Shearer A., Oglesby A., Tobian J.A. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the U.S. *Diabet. Care*. 2003; 26: 1790–5.
10. Ritzwoller D.P., Ellis J.L., Korner E.J., Hartsfield C.L., Sadosky A. Comorbidities, healthcare service utilization and costs for patients identified with painful DPN in a managed-care setting. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 1319–28.
11. Herder C., Lankisch M., Ziegler D. et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabet. Care*. 2009; 32: 680–2.
12. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabet. Care*. 2006; 29: 1518–22.
13. Van Acker K., Bouhassira D., De Bacquer D. et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabet. Metab*. 2009; 35: 206–13.
14. Gore M., Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J. Pain Symptom Manage*. 2005; 30: 374–85.
15. Баринов А.Н. Роль окислительного стресса в заболеваниях нервной системы – пути коррекции. *Трудный пациент*. 2012; 1: 6–10.
16. Pop-Busui R. et al. DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. *Curr. Diabet. Rep*. 2010; 10: 276–82.
17. Cheng H.T., Dauch J.R., Hayes J.M. et al. Nerve growth factor/p38

- signaling increases intraepidermal nerve fiber densities in painful neuropathy of type 2 diabetes. *Neurobiol. Dis.* 2012; 45: 280–7.
18. Hinder L.M., Vivekanandan-Giri A., McLean L.L. et al. Decreased glycolytic and tricarboxylic acid cycle intermediates coincide with peripheral nervous system oxidative stress in a murine model of type 2 diabetes. *J. Endocrinol.* 2013; 216: 1–11.
  19. Pal D., Dasgupta S., Kundu R. et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 2012; 18: 1279–85.
  20. Hartemann A., Attal N., Bouhassira D., Dumont I., Gin H., Jeanne S. et al. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabet. Metab.* 2011; 37(5): 377–88.
  21. Doupis J., Lyons T.E., Wu S. et al. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 2157–63.
  22. De Block C.E., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabet. Care.* 2005; 28: 1649–55.
  23. Tesfaye S., Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr. Diabet. Rep.* 2009; 9: 432–4.
  24. Callaghan B., Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. *Ann. Neurol.* 2013; 74(3): 397–403.
  25. Hinder L.M., Vincent A.M., Burant C.F. et al. Bioenergetics in diabetic neuropathy: what we need to know. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2012; 17(Suppl. 2): 10–4.
  26. Lupachyk S., Watcho P., Obrosova A.A. et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to prediabetic peripheral neuropathy. *Exp. Neurol.* 2013; 247: 342–8.
  27. Odegaard J.I., Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science.* 2013; 339: 172–7.
  28. Vincent A.M., Callaghan B.C., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 573–83.
  29. Herder C., Lankisch M., Ziegler D. et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabet. Care.* 2009; 32: 680–2.
  30. Lennertz R.C., Medler K.A., Bain J.L. et al. Impaired sensory nerve function and axon morphology in mice with diabetic neuropathy. *J. Neurophysiol.* 2011; 106: 905–914.
  31. Gilron I., Watson C.P., Cahill C.M., Moulin D.E. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *Can. Med. Assoc. J.* 2006; 175: 265–75.
  32. Chen S.R., Pan H.L. Hypersensitivity of spinothalamic tract neurons associated with diabetic neuropathic pain in rats. *J. Neurophysiol.* 2002; 87: 2726–33.
  33. Svensson C.I., Brodin E. Spinal astrocytes in pain processing: non-neuronal cells as therapeutic targets. *Mol. Interv.* 2010; 10: 25–38.
  34. Selvarajah D. et al. Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Care.* 2006; 29: 2664–9.
  35. Mizisin A.P., Jolivald C.G., Calcutt N.A. Spinal cord. In: *Veves A., Malik R.A., ed. Clinical Diabetes: Diabetic Neuropathy: Clinical Management.* Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2007: 165–85.
  36. Polydefkis M., Hauer P., Sheth S., Sirdofsky M., Griffin J.W., McArthur J.C. The time course of epidermal nerve fiber regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain.* 2004; 127: 1606–15.
  37. Quattrini C. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2007; 56: 2148–54.
  38. Calcutt N.A., Freshwater J.D., O'Brien J.S. Protection of sensory function and antihyperalgesic properties of a prosaposin-derived peptide in diabetic rats. *Anesthesiology.* 2000; 93: 1271–8.
  39. Freshwater J.D., Svensson C.I., Malmberg A.B., Calcutt N.A. Elevated spinal cyclooxygenase and prostaglandin release during hyperalgesia in diabetic rats. *Diabetes.* 2002; 51: 2249–55.
  40. Ramos K.M., Jiang Y., Svensson C.I., Calcutt N.A. Pathogenesis of spinally mediated hyperalgesia in diabetes. *Diabetes.* 2007; 56: 1569–76.
  41. Sorensen L., Siddall P.J., Trenell M.I., Yue D.K. Differences in metabolites in pain-processing brain regions in patients with diabetes and painful neuropathy. *Diabet. Care.* 2008; 31: 980–1.
  42. Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал.* 2001; 6(6): 47–55.
  43. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. Лечение диабетической полиневропатии. *Русский медицинский журнал.* 2001; 9(7): 314–8.
  44. Яхно Н.Н., Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В., Торопина Г.Г., Дубанова Е.А. Клинические проявления болевого синдрома при дистальной диабетической полиневропатии. *Боль.* 2003; 1: 21–6.
  45. Head K.A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern. Med. Rev.* 2006; 11: 294–329.
  46. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2012; 2012: 456–279.
  47. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1790(10): 1149–60.
  48. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A. et al. Oral treatment with lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2006; 29(11): 2365–70.
  49. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schette K. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant lipoic acid. *Diabetologia.* 1995; 38(12): 1425–33.
  50. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med.* 2004; 21(2): 114–21.
  51. Зиновьева О.Е., Строков И.А., Баринов А.Н., Ахмеджанова Л.Т. Нейромидин в лечении диабетической полиневропатии. *Неврологический вестник.* 2007; 6: 52.
  52. Баринов А.Н. Неврологические осложнения сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и психиатрия.* 2012; 5: 10–7.
  53. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R., Schwartz S.L., Fonseca V., Hes M. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 1998; 280(21): 1831–6.
  54. Bril V., England J., Franklin G.M., Backonja M., Cohen J., Del Toro D. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Phys. Med. Rehabil.* 2011; 3(4): 345–52.
  55. Chou R., Carson S., Chan B. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24(2): 178–88.
  56. Freeman R., Durso-DeCruz E., Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Care.* 2008; 31(7): 1448–54.
  57. Gorson K.C., Schott C., Herman R., Ropper A.H., Rand W.M. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999; 66(2): 251–2.
  58. Tesfaye S., Selvarajah D. Recent advances in the pharmacological management of painful diabetic neuropathy. *Br. J. Diabet. Vasc. Dis.* 2009; 9(6): 283–7.
  59. Attal N., Cruccu G., Baron R., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T.S. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(9): 1113 e88.
  60. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J., Jensen T.S., Sindrup S.H. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005; 118(3): 289–305.
  61. Goldstein D.J., Lu Y., Detke M.J., Lee T.C., Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005; 116(1–2): 109–18.
  62. Gomez-Perez F.J., Rull J.A., Dies H. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain.* 1985; 23(4): 395–400.
  63. Kajdasz D.K., Iyengar S., Desai D., Backonja M.M., Farrar J.T., Fishbain D.A. et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group studies. *Clin. Ther.* 2007; 29(11, Suppl. 1): 2536–46.
  64. Kvinesdal B., Molin J., Froland A., Gram L.F. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *J. A. M. A.* 1984; 251(13): 1727–30.

65. Max MB, Culnane M, Schafer SC. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. 1987; 37(4): 589–96.
66. Max M.B., Lynch S.A., Muir J., Shoaf S.E., Smoller B., Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(19): 1250–6.
67. Max MB. Endogenous monoamine analgesic systems: amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Anesth. Prog.* 1987; 34(4): 123–7.
68. Raskin J., Pritchett Y.L., Wang F., D'Souza D.N., Waninger A.L., Iyengar S. et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005; 6(5): 346–56.
69. Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2004; 110(3): 697–706.
70. Simpson D.A. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2001; 3(2): 53–62.
71. Gimbel J.S., Richards P., Portenoy R.K. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. *Neurology*. 2003; 60: 927–34.
72. Watson C.P.N. et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2003; 105: 71–8.
73. Wong M.C., Chung W.Y., Wong K.S. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *Br. Med. J.* 2007; 335: 87–96.
74. Agrawal R.P. et al. Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 77: 161–7.
75. Agrawal R.P. et al. Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabet. Res Clin. Pract.* 2009; 83: 371–8.
76. Capsaicin study group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 2225–9.
77. Yuen K.C.J., Baker N.R., Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosordibe dinitrate spray. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabet. Care.* 2002; 25: 1699–703.
78. Tesfaye S., Wilhelm S., Lledo A., Schacht A., Tölle T., Bouhassira D. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study”—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2013; 154(12): 2616–25. doi: 10.1016/j.pain. 2013.
79. Gilron I., Bailey J., Dongsheng T. et al. Combined treatment with gabapentin and nortriptyline improves pain control in peripheral neuropathy more than either agent alone. *Lancet.* 2009; 374: 1252–61.
10. Ritzwoller D.P., Ellis J.L., Korner E.J., Hartsfield C.L., Sadosky A. Comorbidities, healthcare service utilization and costs for patients identified with painful DPN in a managed-care setting. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 1319–28.
11. Herder C., Lankisch M., Ziegler D. et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabet. Care.* 2009; 32: 680–2.
12. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabet. Care.* 2006; 29: 1518–22.
13. Van Acker K., Bouhassira D., De Bacquer D. et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabet. Metab.* 2009; 35: 206–13.
14. Gore M., Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J. Pain Symptom Manage.* 2005; 30: 374–85.
15. Barinov A.N. The role of oxidative stress in diseases of the nervous system – the path of correction. *Trudnyy petsient.* 2012; 1: 6–10. (in Russian)
16. Pop-Busui R. et al. DCCT and EDIC studies in type 1 diabetes: lessons for diabetic neuropathy regarding metabolic memory and natural history. *Curr. Diabet. Rep.* 2010; 10: 276–82.
17. Cheng H.T., Dauch J.R., Hayes J.M. et al. Nerve growth factor/p38 signaling increases intraepidermal nerve fiber densities in painful neuropathy of type 2 diabetes. *Neurobiol. Dis.* 2012; 45: 280–7.
18. Hinder L.M., Vivekanandan-Giri A., McLean L.L. et al. Decreased glycolytic and tricarboxylic acid cycle intermediates coincide with peripheral nervous system oxidative stress in a murine model of type 2 diabetes. *J. Endocrinol.* 2013; 216: 1–11.
19. Pal D., Dasgupta S., Kundu R. et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 2012; 18: 1279–85.
20. Hartemann A., Attal N., Bouhassira D., Dumont I., Gin H., Jeanne S. et al. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabet. Metab.* 2011; 37(5): 377–88.
21. Doupis J., Lyons T.E., Wu S. et al. Microvascular reactivity and inflammatory cytokines in painful and painless peripheral diabetic neuropathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 2157–63.
22. De Block C.E., De Leeuw I.H., Van Gaal L.F. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabet. Care.* 2005; 28: 1649–55.
23. Tesfaye S., Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr. Diabet. Rep.* 2009; 9: 432–4.
24. Callaghan B., Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. *Ann. Neurol.* 2013; 74(3): 397–403.
25. Hinder L.M., Vincent A.M., Burant C.F. et al. Bioenergetics in diabetic neuropathy: what we need to know. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2012; 17(Suppl. 2): 10–4.
26. Lupachyk S., Watcho P., Obrosova A.A. et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to prediabetic peripheral neuropathy. *Exp. Neurol.* 2013; 247: 342–8.
27. Odegaard J.I., Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science.* 2013; 339: 172–7.
28. Vincent A.M., Callaghan B.C., Smith A.L., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 573–83.
29. Herder C., Lankisch M., Ziegler D. et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabet. Care.* 2009; 32: 680–2.
30. Lennertz R.C., Medler K.A., Bain J.L. et al. Impaired sensory nerve function and axon morphology in mice with diabetic neuropathy. *J. Neurophysiol.* 2011; 106: 905–914.
31. Gilron I., Watson C.P., Cahill C.M., Moulin D.E. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *Can. Med. Assoc. J.* 2006; 175: 265–75.
32. Chen S.R., Pan H.L. Hypersensitivity of spinothalamic tract neurons associated with diabetic neuropathic pain in rats. *J. Neurophysiol.* 2002; 87: 2726–33.
33. Svensson C.I., Brodin E. Spinal astrocytes in pain processing: non-neuronal cells as therapeutic targets. *Mol. Interv.* 2010; 10: 25–38.
34. Selvarajah D. et al. Early involvement of the spinal cord in diabetic

## REFERENCE

1. *IDF Diabetes Atlas*. 6-th ed. 2013.
2. Dedov I.I. Diabetes mellitus – dangerous challenge to the international community. *Vestnik RAMN.* 2012; 1. (in Russian)
3. Podachina S.V. Diabetes 2013: problems and it's solutions. *Trudnyy petsient.* 2013; 5. (in Russian)
4. Suntsov Yu.I., Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. – Epidemiology of diabetes mellitus and the prognosis of it's spreading in Russian Federation. *Sakharmy diabet.* 2011; 1. (in Russian)
5. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabet. Care.* 2006; 29: 1518–22.
6. Galer B.S., Ganas A., Jensen M.P. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabet. Res. Clin. Pract.* 2000; 47: 123–8.
7. Veves A., Backonja M., Malik R.A. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med.* 2008; 9: 660–74.
8. Veves A., Manes C., Murray H.J., Young M.J., Boulton A.J. Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients. *Diabet. Care.* 1993; 16: 1187–9.
9. Gordoia A., Scuffham P., Shearer A., Oglesby A., Tobian J.A. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the U.S. *Diabet. Care.* 2003; 26: 1790–5.

- peripheral neuropathy. *Diabet. Care.* 2006; 29: 2664–9.
35. Mizisin A.P., Jolivald C.G., Calcutt N.A. Spinal cord. In: *Veves A., Malik R.A., ed. Clinical Diabetes: Diabetic Neuropathy: Clinical Management.* Totowa, NJ: Humana Press Inc.; 2007: 165–85.
  36. Polydefkis M., Hauer P., Sheth S., Sirdofsky M., Griffin J.W., McArthur J.C. The time course of epidermal nerve fiber regeneration: studies in normal controls and in people with diabetes, with and without neuropathy. *Brain.* 2004; 127: 1606–15.
  37. Quattrini C. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2007; 56: 2148–54.
  38. Calcutt N.A., Freshwater J.D., O'Brien J.S. Protection of sensory function and antihyperalgesic properties of a prosaposin-derived peptide in diabetic rats. *Anesthesiology.* 2000; 93: 1271–8.
  39. Freshwater J.D., Svensson C.I., Malmberg A.B., Calcutt N.A. Elevated spinal cyclooxygenase and prostaglandin release during hyperalgesia in diabetic rats. *Diabetes.* 2002; 51: 2249–55.
  40. Ramos K.M., Jiang Y., Svensson C.I., Calcutt N.A. Pathogenesis of spinally mediated hyperalgesia in diabetes. *Diabetes.* 2007; 56: 1569–76.
  41. Sorensen L., Siddall P.J., Trenell M.I., Yue D.K. Differences in metabolites in pain-processing brain regions in patients with diabetes and painful neuropathy. *Diabet. Care.* 2008; 31: 980–1.
  42. Stokov I.A., Barinov A.N. Clinical presentation, pathogenesis and treatment of pain in patients with diabetic polyneuropathy. *Neurologicheskij zhurnal.* 2001; 6(6): 47–55. (in Russian)
  43. Stokov I.A., Barinov A.N., Novosadova M.V. Treatment diabetic polyneuropathy. *Russkij meditsinskij zhurnal.* 2001; 9(7): 314–8. (in Russian)
  44. Yakhno N.N., Stokov I.A., Barinov A.N., Novosadova M.V., Topolina G.G., Dybanova E.A. Clinical manifestations of pain syndrome in the distal diabetic polyneuropathy. *Bol'.* 2003; 1: 21–6. (in Russian)
  45. Head K.A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern. Med. Rev.* 2006; 11: 294–329.
  46. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., Kleefstra N., Bilo H.J. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2012; 2012: 456–279.
  47. Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009; 1790(10): 1149–60.
  48. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., Dyck P.J., Gurieva I., Low P.A. et al. Oral treatment with lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2006; 29(11): 2365–70.
  49. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schette K. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant lipoic acid. *Diabetologia.* 1995; 38(12): 1425–33.
  50. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med.* 2004; 21(2): 114–21.
  51. Zinov'yeva O.E., Stokov I.A., Barinov A.N., Akhmedzhanova L.T. Neiromidin in therapy of diabetic polyneuropathy. *Neurologicheskij vestnik.* 2007; 6: 52. (in Russian)
  52. Barinov A.N. Neurological complications of diabetes mellitus. Efficiency of pharmacotherapy. *Neurologiya i psikiatriya.* 2012; 5: 10–7. (in Russian)
  53. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R., Schwartz S.L., Fonseca V., Hes M. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J. A. M. A.* 1998; 280(21): 1831–6.
  54. Bril V., England J., Franklin G.M., Backonja M., Cohen J., Del Toro D. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Phys. Med. Rehabil.* 2011; 3(4): 345–52.
  55. Chou R., Carson S., Chan B. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J. Gen. Intern. Med.* 2009; 24(2): 178–88.
  56. Freeman R., Durso-DeCruz E., Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Care.* 2008; 31(7): 1448–54.
  57. Gorson K.C., Schott C., Herman R., Ropper A.H., Rand W.M. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1999; 66(2): 251–2.
  58. Tesfaye S., Selvarajah D. Recent advances in the pharmacological management of painful diabetic neuropathy. *Br. J. Diabet. Vasc. Dis.* 2009; 9(6): 283–7.
  59. Attal N., Cruccu G., Baron R., Haanpaa M., Hansson P., Jensen T.S. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(9): 1113 e88.
  60. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J., Jensen T.S., Sindrup S.H. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005; 118(3): 289–305.
  61. Goldstein D.J., Lu Y., Detke M.J., Lee T.C., Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005; 116(1–2): 109–18.
  62. Gomez-Perez F.J., Rull J.A., Dies H. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain.* 1985; 23(4): 395–400.
  63. Kajdasz D.K., Iyengar S., Desai D., Backonja M.M., Farrar J.T., Fishbain D.A. et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group studies. *Clin. Ther.* 2007; 29(11, Suppl. 1): 2536–46.
  64. Kvinesdal B., Molin J., Froland A., Gram L.F. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *J. A. M. A.* 1984; 251(13): 1727–30.
  65. Max MB, Culnane M, Schafer SC. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology.* 1987; 37(4): 589–96.
  66. Max M.B., Lynch S.A., Muir J., Shoaf S.E., Smoller B., Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(19): 1250–6.
  67. Max MB. Endogenous monoamine analgesic systems: amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Anesth. Prog.* 1987; 34(4): 123–7.
  68. Raskin J., Pritchett Y.L., Wang F., D'Souza D.N., Waninger A.L., Iyengar S. et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005; 6(5): 346–56.
  69. Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2004; 110(3): 697–706.
  70. Simpson D.A. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2001; 3(2): 53–62.
  71. Gimbel J.S., Richards P., Portenoy R.K. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. *Neurology.* 2003; 60: 927–34.
  72. Watson C.P.N. et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2003; 105: 71–8.
  73. Wong M.C., Chung W.Y., Wong K.S. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *Br. Med. J.* 2007; 335: 87–96.
  74. Agrawal R.P. et al. Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2007; 77: 161–7.
  75. Agrawal R.P. et al. Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabet. Res Clin. Pract.* 2009; 83: 371–8.
  76. Capsaicin study group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 2225–9.
  77. Yuen K.C.J., Baker N.R., Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabet. Care.* 2002; 25: 1699–703.
  78. Tesfaye S., Wilhelm S., Lledo A., Schacht A., Tölle T., Bouhassira D. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study”—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2013; 154(12): 2616–25. doi: 10.1016/j.pain. 2013.
  79. Gilron I., Bailey J., Dongsheng T. et al. Combined treatment with gabapentin and nortriptyline improves pain control in peripheral neuropathy more than either agent alone. *Lancet.* 2009; 374: 1252–61.