Применение дулоксетина – двойного ингибитора обратного захвата в лечении болевой диабетической невропатии

И.В. Гурьева

Федеральное бюро медико-социальной экспертизы (директор – академик РАМН Пузин С.Н.), Российская медицинская академия последипломного образования (ректор – чл.-корр. РАМН Мошетова Л.К.)

Ключевые слова: *сахарный диабет, диабетическая невропатия, хроническая боль, ингибитор двойного действия.*

Use of dual action inhibitor (duloxetine) in diabetic neuropathy

I.V. Gouryva

Key words: *diabetes mellitus, diabetic neuropathy, chronic pain, dual action inhibitor.*

Диабетическая невропатия, как известно, является распространенным осложнением сахарного диабета и регистрируется у 30% больных на основании госпитального регистра, у 25% больных при проведении широкомасштабных популяционных исследований [1]. Заболеваемость составляет 2% в год. Наиболее часто при диабете наблюдается симметричная дистальная полиневропатия (ДПН), составляющая около 80% всех случаев диабетической невропатии. Основные этиологические факторы, связанные с ДПН, – это длительность заболевания, плохой гликемический контроль, возраст, курение и дислипидемия [2, 3]. Боль является наиболее частым беспокоящим симптомом, заставляющим больного обращаться к врачу [4]. Не только диабетическая полиневропатия, но фокальные и мультифокальные диабетические невропатии, такие как изолированный паралич краниального нерва или проксимальная моторная невропатия нижних конечностей, могут сопровождаться болью. Частота болевой диабетической невропатии по данным исследований варьирует от 8 до 26% среди больных диабетом в зависимости от критериев оценки болевого синдрома [5]. Дистальная симметричная полиневропатия сочетается с автономными нарушениями.

Начало ДПН как правило внезапное и при отсутствии раннего вмешательства – течение хроническое и прогрессирующее. Снижение или утрата функции тонких нервных волокон приводит к нарушению восприятия боли (боли от прикосновения горячего и укола), а также температурного восприятия – холода (Aδ) и тепла (С-волокна). При вовлечении толстых (Aα и Aβ) нервных волокон замедляется скорость проведения по нерву и снижается чувствительность к прикосновению, давлению и вибрации, что в тяжелых случаях может приводить к сенсорной атаксии (атаксическая походка).

Вовлечение в процесс сенсорных волокон вызывает «позитивные симптомы» к которым относятся парестезии, дизестезии и боль, а также может сопровождаться «негативной» симптоматикой – снижением чувствительности.

Персистирующая или эпизодическая боль обычно локализуется в стопах, усиливается ночью и уменьшается во время ходьбы. Пациенты описывают боль, как глубокую ноющую, но также как пронзающую или как чувство жжения в ногах. Боль, вызванная стимулами, которые обычно не сопровождаются болью – аллодиния и гипералгезия – значительная боль, вызванная стимулами, обычно сопровождающимися легкой болью – также могут присутствовать. Боль может в то же время сопровождаться снижением чувствительности. Нейропатическая боль при сахарном диабете у ряда больных персистирует в течение нескольких лет, вызывая как физические, так и эмоциональные страдания, в то время как у других исчезает полностью или частично, несмотря на прогрессирующее снижение функции тонких нервных волокон. Ремиссия боли сочетается с внезапными метаболическими изменениями, небольшой длительностью боли, предшествующим снижением массы тела и менее тяжелыми формами потери чувствительных функций [6].

Хроническая боль является распространенным состоянием, сопровождается снижением качества жизни и ассоциируется с инвалидностью, однако, треть больных не получают никакого лечения, 40% больных получают неадекватную терапию и только 2% лечатся у специалистов по боли [7].

Хотя патогенез боли еще недостаточно раскрыт, очевидно, что хроническая невропатическая боль возникает в результате повреждения и нарушения механизмов адаптации как в периферической, так и в центральной нервной системе.

Первичные болевые рецепторы (ноцицепторы) представляют сенсорные окончания нервов, располагающиеся в различных тканях и органах. Передача и восприятие боли является двусторонне направленным процессом и осуществляется через восходящие и нисходящие нейрональные пути. Вслед за поражением тканей происходит массивный выход медиаторов воспаления – гистамина, простагландинов и брадикинина, которые активируют и сенситизируют ноцицепторы. Далее болевой импульс по первичным афферентным нейронам поступает в синапсы задних рогов спинного мозга, где импульс переходит в нейроны второго порядка, при этом в межсинаптическую щель высвобождается субстанция Р. По нейронам второго порядка задних рогов болевой импульс восходит по антеролатеральному спиноталамическому тракту, воздействуя на синапсы в таламусе, и далее поступает в соматосенсорную область коры мозга для интерпретации. В свою очередь мозг модулирует восходящие импульсы путем нисходящих нейрональных механизмов, осуществляющих свой контроль через нисходящие спиноталамические пути [8]. Среди различных модуляторов и нейротрансмиттеров особенно важными являются серотонин (5-гидрокситриптофан, 5-ГТ) и норадреналин (НА) [9]. Экспериментальные исследования на животных продемонстрировали участие серотонинергической и норадренергической систем в модуляции боли [10]. Нисходящие пути предназначены для подавления входящих стимулов со стороны желудочно-кишечного тракта и мышечно-скелетной систем. Дисфункция этих путей сопровождается усилением чувствительности к боли и даже болезненными реакциями на нормальные не болевые стимулы. Таким образом, увеличение содержания 5-ГТ и НА сопровождается эндогенным аналгетическим эффектом, воздействующим через нисходящий ингибиторный невральный путь на уровне головного и спинного мозга [11].

Болевая диабетическая нейропатия является результатом как метаболических, так и микроциркуляторных нарушений в нейронах, вызванных хронической гипергликемией, которые приводят к патологическим импульсам от периферических ноцицепторов, распознающихся мозгом, как боль. В течение времени возникает «центральная сенситизация», ведущая к дальнейшему усилению и хронизации боли. Центральная сенситизация приводит к нейрональной пластичности и изменениям проведения боли, которые со временем трансформируются в состояния, когда небольшой болевой стимул может распознаваться как очень сильный, либо боль может персистировать даже при отсутствии каких-либо стимулов [12].

Последними исследованиями показано, что диабет поражает все уровни нервной системы – от периферического нерва до головного мозга [13]. При магнитно-резонансной томографии подтверждено поражение типа демиелинизации на уровне спинного мозга уже на ранних стадиях невропатии, идентичного последствиям, наблюдаемым при травме спинного мозга 145].

Таблица 1

Препараты, применяемые для лечения болевой диабетической невропатии [6]			
Препарат	Доза, мг	Примечания	NNT
А-липоевая кислота	600 в/в инфузии 1200–1800 орально	Длительность 3 недели 3–5 недель	6,3
Трициклические депрессанты: амитриптилин дезипрамин нортриптилин	 (10-)25–150 (10-)25–150 (10-)25–150	 NNMH:15 NNMH:24 +флуфеназин	 2,1 2,2/3,2 1,2
Блокаторы ионных каналов: габапентин прегабалин	 900–3600 300–600	 Высокая доза NNT 600 мг, 300 мг	 3,8/4,0 5,9,4,2
Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина: дулоксетин	 60–120		
Слабые опиоиды: трамадол	 50–400	 NNMH:7,8	 3,1/4,3
Сильные опиоиды: оксикодон		 Добавить к лечению	 2,6

Примечания: NNT – (number needed to treat) число больных, которых требуется пролечить конкретным препаратом, чтобы получить определенный клинический эффект у одного пациента.
NNMH – (number needed for major harm) число больных, которых требуется пролечить конкретным препаратом, чтобы получить определенный побочный эффект у одного пациента.

Исследование с магнитно-резонансной спектроскопией показывает наличие таламической дисфункции при диабетической сенсомоторной полинейропатии [15]. Таким образом, диабет оказывает на нервную систему гораздо более генерализованное воздействие, чем это предполагалось ранее.

Дисфункция норадренергических и/или серотонинергических систем головного и спинного мозга имеет общие психофармакологические механизмы, вовлеченные в развитие как боли, так и депрессии. Применение антидепрессантов, как показано в экспериментах на животных, способно вызывать рост нейронов гиппокампа и, таким образом, индуцировать нейрогенез. Это свойство антидепрессантов, способствует нейропластичности, и тем самым помогает воздействовать на основные симптомы депрессии, связанные с настроением и мотивацией. Исследования показывают, что препараты «двойного действия», воздействующие как на серотонин-, так и норадреналинергические системы, оказывают наиболее значимый эффект как на депрессию, так и на хроническую боль [11].

Лечение нейропатической боли

Хроническая боль, связанная с диабетической нейропатией, по своей распространенности занимает второе место в структуре невропатической боли после болей в спине. Лечение боли подразумевает воздействие на *патофизиологические механизмы ее формирования*. Главная цель такого подхода – обеспечение болеутоляющей активности препарата или комбинаций лекарственных средств при снижении числа побочных эффектов, что позволяет улучшить приверженность больного к лечению.

Терапия боли, обусловленной диабетическим поражением периферической нервной системы, является трудной задачей. Прогрессирование ДПН во многом зависит от тяжести диабета и степени поддержания гликемического контроля во времени. В лечении боли применяют различные нелекарственные методы лечения (акупунктура, магнитотерапия, чрескожная электронейростимуляция, массаж и др.), эффективность которых остается недоказанной [13]. В настоящее время в лечении нейропатической боли наиболее эффективной является лекарственная терапия [14, 15]. Следует сразу подчеркнуть, что простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты в лечении болей при ДПН не рекомендуются из-за их неэффективности и высокой частоты нежелательных явлений при длительном применении (осложнения со стороны ЖКТ, печени и крови).

Основными группами препаратов для лечения нейропатической боли при ДПН являются: антидепрессанты, антиконвульсанты, опиоидные анальгетики (табл. 1).

В настоящее время обсуждается возможность патогенетического лечения болевой невропатии. Полученные в многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях результаты по применению альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты показывают возможность краткосрочного облегчения болевой симптоматики, сопровождающей легкую или умеренную нейропатию, которая восстанавливается через 3–6 месяцев после отмены препарата [16, 17]. Долгосрочное лечение сильной персистирующей боли требует, как правило, назначения системных или местнодействующих фармакологических средств с анальгетической активностью в монотерапии или в комбинации.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) долгое время существовали как терапия первого ряда для лечения болевой диабетической нейропатии. Амитриптилин, назначаемый в постепенно возрастающих дозах от 10 до 150 мг в сут. (см. табл. 1), обеспечивает анальгетический эффект независимо от антидепрессивного действия у 7–58% больных, который может возникать не сразу, но через 2–3 недели от начала лечения.

ТЦА ингибируют обратный захват серотонина и норадреналина, снижают симпатическую активность, воздействуют на рецепторы центральной нервной системы. Применение ТЦА ограничено такими известными непереносимыми побочными эффектами, как седация, нарушение зрения, сухость во рту, ортостатическая гипертензия и сердечная аритмия.

В настоящее время существуют многочисленные доказательства эффективности и обоснованности лечения антидепрессантами синдрома невропатической боли. Трициклические антидепрессанты ингибируют обратный захват 5-ГТ и НА, но они имеют дополнительное воздействие на мускариновые, гистаминовые и α-адренергические рецепторы, тем самым проявляя побочные эффекты, ограничивающие их применение [18]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), как флуоксетин и циталопрам, не имеют очевидных доказательств анальгетического эффекта, хотя в доклинических исследованиях было показано их влияние на боль [8].

Интерес в последнее время проявился к так называемым «ингибиторам двойного действия», одновременно снижающим обратный захват как серотонина, так и норадреналина, к которым относится дулоксетин и милнациприам. Результаты, полученные в многочисленных исследованиях на животных в экспериментальных моделях хронической боли убедительно показали, что воздействие на серотонинергическую и норадренергическую системы более эффективно, чем только на одну серотонинергическую систему. При этом ингибируется восприятие боли как на уровне задних рогов спинного мозга, так и на уровне супраспинальных механизмов (передача центральной боли).

Особенно эффективным и достаточно изученным селективным и сбалансированным ингибитором двойного действия является дулоксетин (симбалта), эффект которого, по-видимому, опосредуется воздействием на α1-адренорецепторы и 5-ГТ2-рецепторы [31]. Эффект дулоксетина на нейропатическую боль был изучен у животных (модели крыс) [11]. Было показано, что по эффекту воздействия на 5-ГТ он подобен пароксетину, а по способности поддерживать концентрацию НА – дезипрамину. По сравнению с другими ингибиторами двойного действия (венфлаксином и милнципраном) он превосходил их по эффективности. Этот эффект был зависим от дозы, не вызывал неврологический дефицит и положительно влиял на механическую аллодинию. Таким образом, было обосновано потенциальное применение дулоксетина при лечении персистирующих невропатических болевых состояний у человека.

Эффективность дулоксетина для лечения болевой диабетической периферической невропатии была доказана в трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [21–24]. В эти исследования было включено 1139 больных сахарным диабетом 1 и 2 типа и болевой диабетической невропатией длительностью более 6 месяцев; все они имели 12-недельную фазу с фиксированными дозами дулоксетина.

В первом исследовании (Goldstein et al 2005) [21] больные получали 20 мг, 60 мг один и 60 мг два раза в день, а также плацебо в течение 12 нед. Во втором (Raskin et al. 2006) [22] и третьем (Wernicke et al.2006) исследованиях сравнивались дозы дулоксетина 60 и 120 мг в день и плацебо также назначаемые в течение 12 нед. Второе и третье исследования имели продленную открытую фазу, в которой проводилось сравнение дулоксетина и общепринятого лечения. Основной задачей данной фазы исследования явилась оценка безопасности и удовлетворенности больных лечением, а также оценка качества жизни (EQ-5D).

Средний возраст больных, включенных в исследования, составил 60 лет, длительность диабета – 11,7 лет, длительность невропатии – 3,9 лет (табл. 2). У всех больных отмечались симптомы болевой диабетической невропатии типичного симметричного характера, которая длилась не менее 6 месяцев. Интенсивность боли составляла ≥4 соответственно шкале средней интенсивности боли в течение 24 часов (максимум 10). Уровень гликированного гемоглобина при включении составил ≤12%, т. е. больные в основном находились в состоянии неудовлетворительного гликемического контроля. Во избежание непрямого эффекта дулоксетина путем воздействия на депрессивный компонент боли, больные, имеющие симптомы депрессии, как и другие заболевания психического и соматического характера, которые могли повлиять на результат лечения, исключались из исследования. В процессе исследования оценивались первичные критерии эффективности – шкала средней интенсивности боли в течение 24 часов Ликерта; вторичные критерии эффективности, включавшие шкалу наиболее интенсивной боли и интенсивность ночной боли, краткое описание болей (BPI), общее клиническое впечатление о степени тяжести (CGI), общее впечатление пациента об улучшении (PGI-Improvement), краткий опросник Мак-Гилла по боли, динамическую аллодинию, короткий опросник состояния здоровья (SF-36). Во всех трех исследованиях больные с клинически выраженными эпизодами депрессии исключались из исследования.

Результатом лечения в исследованиях было достигнуто снижение более чем на 30% среднесуточной интенсивности боли. Если дулоксетин в дозе 60 мг и 120 мг в день превосходил плацебо-эффект, то в дозе 20 мг не отличался от плацебо (рис. 2 и 3). После анализа выяснилось, что изменение результов по некоторым психологическим тестам может свидетельствовать и о влиянии депрессии на результат снижения боли. Однако этот непрямой компонент влияния дулоксетина на боль невелик и составил не более 20%.

Результаты исследований показали, что противоболевой эффект дулоксетина развивается быстро – уже через неделю лечения как 60 мг, так и 120 мг дулоксетина. Снижение боли было статистически достоверным и оставалось значимым на протяжении 12 недель лечения. Величина снижения боли составляла 65% для 60 мг, 64% для 120 мг в первом исследовании, 63% и 69% соответственно во втором исследовании и значительно превышала уровень ответа на лечение плацебо (42%). Обнаружено, что изменения шкалы тревожности Бека не влияли на результат, но анализ шкалы депрессии Бека показал умеренное влияние на результат оценки боли. Таким образом сделано заключение, что прямое воздействие дулоксетина на суточную среднюю шкалу боли составляет 88,6%, а непрямой эффект достигает 11,4%.

Таблица 2

Характеристика больных, включенных в исследования (n=1139)

	Среднее или %	Стандартное отклонение
Возраст (годы)	59,9	10,6
Пол/муж,	57%/43%	
Диабет 1 типа	12,0%	
Диабет 2 типа	88,0%	
Длительность диабета (годы)	11,7	9,4
Длительность невропатической боли (годы)	3,91	4,1
Мичиганская шкала скрининга невропатии	5,26	1,5
Шкала средней интенсивности боли за 24 часа	5,9	1,4
Общее клиническое впечатление о степени тяжести	4,5	0,9
Шкала депрессии Гамильтона	3,7	3,2

В результате исследований как первичные: интенсивность боли (средняя, самая сильная и слабая), оцениваемая по шкале 24-часовой интенсивности, так и вторичные критерии значительно различались по сравнению с плацебо. Пациенты также отмечали улучшение состояния здоровья по определенным доменам шкалы SF-36, а также качества жизни (EQ-5D).

Безопасность и переносимость дулоксетина была оценена в трех исследованиях, а также в трех продолженных (52 нед.) открытых сравнительных исследованиях [23, 25, 26]. Исследование не завершили из-за побочных эффектов 20% больных группы плацебо, 20,9% больных, получающих 60 мг, и 25,8% больных, получающих 120 мг дулоксетина. Изучение безопасности и переносимости дулоксетина (симбалты) показало связанную с дозой зависимость побочных эффектов препарата, наиболее типичными из которых для дозы 60 мг в сут. являлись тошнота (22%), головокружение (13%), сонливость (18%), запоры (11%) и слабость (7%) [23, 25, 26]. Эти побочные эффекты несколько чаще наблюдались при приеме 120 мг дулоксетина в сут. Однако у большинства больных побочные эффекты носили характер умеренных и слабых, независимо от вида лечения.

При сравнении со стандартной терапией в открытых 52-недельных исследованиях (амитриптилин, карбамазепин, габапентин и венлафаксин) дулоксетин показал достаточную безопасность и переносимость. Наиболее частыми (более 10%) побочными явлениями при приеме дулоксетина была тошнота, а при стандартной терапии – периферические отеки, боль в конечностях, сонливость и головокружение [27].

В течение исследований были отмечены незначительные изменения уровня гликированного гемоглобина и липидов, но статистически значимым по всем трем исследованиям явилось только изменение липопротеидов высокой плотности [12].

В продолженной 52-недельной фазе исследования оценивалось влияние дулоксетина на качество жизни. По доменам телесной боли, физического состояния и физических функций отмечалось положительное влияние препарата. По остальным доменам SF-36 изменения были негативными, однако в менее выраженной степени по сравнению с изменениями в группах стандартного лечения [12]. По шкале оценки качества жизни дулоксетин значительно превосходил стандартное лечение.

Метаболизм дулоксетина осуществляется в печени под воздействием фермента цитохрома-Р450 с возникновением двух

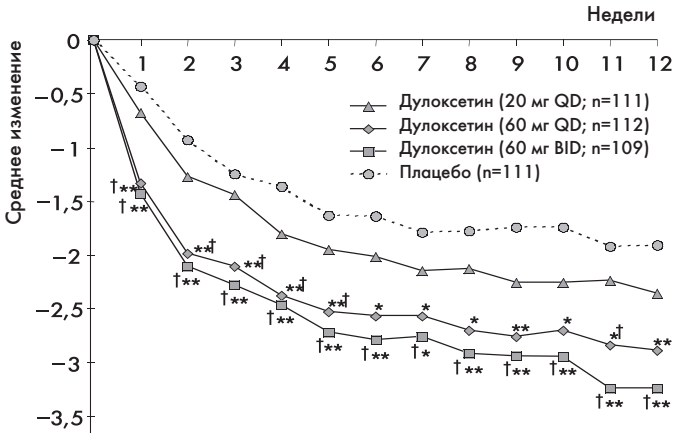

Рис. 1. Средняя величина изменений средней интенсивности боли в течение 24 часов во время визитов [10]:
*p≤0,05 по сравнению с плацебо; **p≤0,001 по сравнению с плацебо;
†p<0,05 по сравнению с дулоксетином 20 мг раз в день

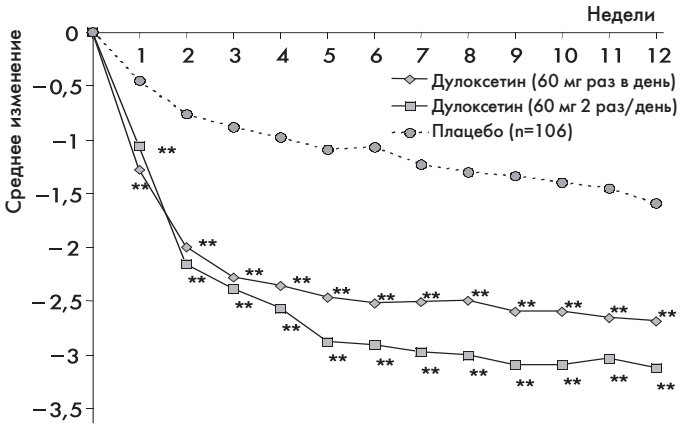

Рис. 2. Средняя величина изменений средней интенсивности боли в течение 24 часов во время визитов [19]:
**p<0,001 по сравнению с плацебо

активных метаболитов, его период полураспада составляет 12 часов [28]. Выведение препарата происходит в основном через почки (70%). Применение дулоксетина у больных с почечной недостаточностью требует осторожности. После приема 60 мг симбалты максимальная концентрация препарата в плазме и распределение препарата примерно в 2 раза выше у больных с терминальной стадией почечной недостаточности на гемодиализе, чем у больных с нормальной функцией почек. Однако период полувыведения одинаков в обеих группах. Фармакокинетический анализ в популяции показал, что при небольшой или умеренной степени почечной недостаточности (клиренс креатинина 30–80 мл в мин.) значительного влияния на фармакокинетику дулоксетина не происходит. Симбалта не рекомендуется для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

Эффективность дулоксетина, а также частота побочных эффектов в лечении диабетической невропатии не различается значительно с увеличением возраста больных. Однако при назначении препарата больным пожилого возраста требуется осторожность при увеличении дозы препарата [11]. При беременности, особенно в третьем триместре, желательно дозу максимально уменьшить [29].

При резкой отмене препарата могут возникнуть такие явления, как головокружение, тошнота, головная боль, парестезии. Частота этих симптомов невелика и составляет около 2%, в связи с чем рекомендуется постепенное уменьшение дозы препарата.

Таким образом, невропатическая боль при сахарном диабете имеет сложный характер и вызывается в отличие от ноцицептивной боли – нарушениями как в периферической, так и центральной нервной системе. Накапливается все больше данных, свидетельствующих о целом спектре нарушений, включая изменения структуры и функции спинного мозга, таламическую нейрональную дисфункцию, снижение ингибиторного влияния нисходящих невральных путей. Прогресс в изучении патогенеза невропатии открывает новые пути поиска препаратов, оказывающих непосредственное влияние на патофизиологические механизмы боли. Применение у больных сахарным диабетом дулоксетина (симбалты) – сбалансированного селективного двойного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина, занимает важное место в комплексном лечении болевой диабетической невропатии.

Литература

1. Ziegler D., Rathmann W.Dickhause T., Meisinger C.,MielckA., KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONIKA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3.Diabetes Care 2008; 31: 464–469.
2. J.Show. P.Z.Zimmet, F.A.Gries and D.Ziegler. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (eds) Textbook of diabetic neuropathy. 2003;Thieme, Stuttgart, pp.64–82.
3. Tesfaye S, Kempler P. Diabetologia 2005; 48:805–807.
4. Sindrup S.H., Jensen T.S. Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mecanosm of drug action. Pain 1999; 83: 389–400.
5. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes care 2006: 29; 1580–1522.
6. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy:treatment and future aspects. Diabetes Metab Res Rev 2008:24(supple 1): 52–57.
7. Breivik H, Collett B., Ventafridda V., Cohen R. and Callacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006 May;10(4): 287–333.
8. Moshizucki D. Serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors in animal models of pain. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2004; 19: S15–S19.
9. Kranzler J.D., Gendreau JR,Rao SG.2002 The psychopharmacology of fybromyalgia: a drug development perspective. Psychopharmacol Bull 36; 165–213.
10. Fishbain D.2000 Evidence-based data on pain relief with antidepressants. Ann Med 32:305–316.
11. Delgado P.L. Common pathways of depression and pain. J Clin Psychiatry 2004;65 (suppl 12):16–20.
12. Smith T and Nicholson RA . Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Vasc Health and Risk Management 2007: 3(6) 833–844.
13. Kapur D.,Neuropathic pain and diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2003; 19: 9–15.
14. Dejong RN. CNS manifestation of diabetes mellitus Postgrad Med 1977; 61: 101–107.
15. Tesfay S, Selvarajah D,Emery CJ et al. Thalamic sensory neuronal dysfunction in distal symmetrical polyneuropathy. Diabetologia 47 (Suppl 1): A365.
16. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral Treatment With A-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy The SYDNEY 2 trial. Diabetes Care 2006; 29: 2365–70.
17. Ziegler D. Treatment of neuropathic pain. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (eds) Textbook of diabetic neuropathy. Thieme, Stutgart, p. 211–224.
18. MacFarlane BV, Wright A, O'Callaghan J, Benson HA.1997. Chronic neuropathic pain and its control by drugs. Pharmacology and Theraputics 75, 1–19.
19. Yokogawa F, Kiuchi Y, ishikawa Y et al.2002. An investigation of monoamine receptors involved in aminoceptive effects of antidepressants. Anesth Analg 95:163–168.
20. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, et al. 2004. Efficacy of Duloxetine, a potent and balanced serotonon-norepinephrine reuptake inhibitor in persistent pain models in rats. J Parm Experim Therap, 311:576–584.
21. Golstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. 2005. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 116, S. 109–118.
22. Raskin J., Smith T.R., Wong K.et al. 2006 Duloxetine versus routine care in the long-term Management of diabetic peripheral neuropathic pain.J.Palliat Med,9:29–40.
23. Wernicke JF, Pritchett YL, D'SousaDN, et al.2006a A randomized controlled trial of doloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology, 67: 1411–20.
24. Wernike J, Lu Y, D'Souza DN, Waninger A, Tran P. Antidepressants: Duloxetine at doses of 60 mg QD and 60 mg BID is effective in treatment of diabetic neuropathic pain (DNP). In: Abstracts of the 2d Joint scientific meeting of he American pain society. May 2004. J.Pain 2004;5(3 suppl 1), S 48.
25. Duloxetine (Cymbalta) for diabetic neuropathic pain. The medical letter. On drugs and theraputics. Published by the medical letter inc/ NY. Vol.47 (issue 1215|1216), 2005. 67–68.
26. Wernicke JF, Raskin J., Rosen A., et al.2006b Duloxetin in long term management of diabetic peripheral neuropathic pain: an open label, 52 week extention of a randomized controlled clinical trial. Curr ther Res Clin Exp, 67;283–304.
27. Raskin J, Smith TR, Wong K. et al. Duloxetine versus Routine Care in the long-Term management of diabetic peripheral neuropathic pain, J Palliative Med , Vol.9, No.1 2006, p. 29–40.
28. Tesfaye S., Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Fuller JH. Cardiovascular risk factors predict the development of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes 2000, 49 (Suppl 1): A34.
29. Smith T.R. Duloxetine in diabetic neuropathy. Expert Opin. Pharmacother. 2006, 7 (2), p. 215–223.