

Лекция для практических врачей

# Болевая диабетическая полинейропатия:

## ОТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ К ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ

**В.Н. ХРАМИЛИН, И.Ю. ДЕМИДОВА, А.Н. ЗАВЬЯЛОВ**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

**Информация об авторах:**

**Храмин Владимир Николаевич** – к.м.н., кафедра эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 483-94-44; e-mail: [Khramilin\\_RGMU@mail.ru](mailto:Khramilin_RGMU@mail.ru)

**Демидова Ирина Юрьевна** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 483-94-44

**Завьялов Александр Николаевич** – врач-эндокринолог, аспирант, старший лаборант кафедры эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 483-94-44

**РЕЗЮМЕ**

Диабетическая полинейропатия (ДПН) и нейропатическая боль в значительной мере ухудшают качество жизни пациентов с сахарным диабетом. Клинические рекомендации часто не рассматривают альтернативные варианты терапии. Цели лечения болевой ДПН должны быть индивидуализированы. Выбор препарата для лечения болевой ДПН зависит от эффективности, профиля безопасности и существующей или потенциальной коморбидной патологии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль.

**Для цитирования:** Храмин В.Н., Демидова И.Ю., Завьялов А.Н. Болевая диабетическая полинейропатия: от клинических рекомендаций к повседневной практике. *Медицинский совет.* 2019; 4: 52-60. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-52-60>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lecture for practitioners

# Painful diabetic polyneuropathy:

## FROM CLINICAL GUIDELINES TO DAILY PRACTICE

**Vladimir N. KHRAMILIN, Irina Yu. DEMIDOVA, Alexandr N. ZAVIALOV**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

**Author credentials:**

**Khramilin Vladimir Nikolaevich** – Cand. of Sci.(Med.), Chair of Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 483-94-44; e-mail: [Khramilin\\_RGMU@mail.ru](mailto:Khramilin_RGMU@mail.ru)

**Demidova Irina Yurievna** – Dr. of Sci.(Med.), Professor, Head of Chair of Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 483-94-44

**Zavyalov Aleksandr Nikolaevich** – Cand. of Sci.(Med.), Chair of Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 483-94-44

**ABSTRACT**

Diabetic neuropathy and neuropathic pain worsen the quality of life of patients with diabetes. Clinical recommendations are not uniform and, often, do not consider alternative treatment options. The goals of treatment for diabetic painful neuropathy should be individualized. The choice of drug for the treatment of painful DPN depends on the effectiveness, safety profile and existing or potential comorbid pathology.

**Keywords:** Diabetic polyneuropathy; neuropathic pain; diabetes mellitus

**For citing:** Khramilin V.N., Demidova I.Yu., Zavyalov A.N. Painful diabetic polyneuropathy: from clinical guidelines to daily practice. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 4: 52-60. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-52-60>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

По данным Международной федерации сахарного диабета (IDF), Россия входит в топ-10 стран по двум пунктам: количеству больных сахарным диабетом (СД) и частоте гиподиагностики этого состояния [25]. Так, по данным крупнейшего российского эпидемиологического исследования NATION, среди взрослого населения РФ в возрасте 20–79 лет СД 2 типа (СД2) выявлялся у 5,4%, при этом 54% обследованных не знали о его существовании [4]. Но помимо роста числа больных СД2 ожидается и существенный прирост количества пациентов с предиабетом [25]. В том же исследовании NATION 19,3% обследованных имели предиабет и не знали о его наличии [4]. Последнее наиболее интересно, особенно в свете последних данных о распространенности диабетической полинейропатии (ДПН) у пациентов с предиабетом. Так, по данным исследований, распространенность ДПН при предиабете составляет 10–30%, в среднем – 18% [34]. Более того, в последнее время опубликовано достаточно много исследований по поражению периферической нервной системы у пациентов с метаболическим синдромом и дислипидемией. Показательно исследование PROMICE, включившее пациентов с метаболическим синдромом в состоянии нормогликемии. Уже на момент включения у 29% пациентов выявлялась так называемая криптогенная сенсорная полинейропатия. В ходе наблюдения при развитии предиабета или СД менялись характер поражения и частота, ДПН была диагностирована у 49% и 50% больных соответственно [28].

Частота выявления ДПН при СД2 составляет 10–49% на момент диагноза и 50% при длительности заболевания 10 лет [35, 42]. Болевая ДПН выявляется у 20% взрослых с СД и как минимум у 30% пациентов с диагнозом ДПН [35]. ДПН не только ухудшает качество жизни пациентов из-за развития болевой симптоматики, но и может приводить к развитию синдрома диабетической стопы (СДС), что является одной из ведущих причин госпитализации в России и, безусловно, отражается на стоимости лечения данных пациентов [2]. ДПН диагностируется у 85–90% больных с СДС. Кроме того, ДПН считается важным прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [52]. По данным Государственного регистра сахарного диабета, распространенность ДПН у больных СД1 и СД2 в РФ широко варьирует. Так, по данным на 2017 г., ДПН выявляется в среднем у 33,6% больных СД1 и у 18,6% больных СД2, причем в разных регионах России показатели колеблются от 0,1 до 67,2% при СД1 и от 0,1 до 42,4% при СД2 [3]. Эпидемиологические данные разных стран широко варьируют, что объясняется различиями в диагностических методиках, использованием разных понятий ДПН и разных критериев постановки диагноза. Достаточно часто речь идет о клинической ДПН, ее распространенность в популяции больных СД2 составляет в среднем 30–35% [35, 52].

В совместном согласительном документе (19th annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (NEURODIAB) and the 8th International Symposium on Diabetic Neuropathy in Toronto, Canada, 13–18 October 2009) предложено опре-

делять ДПН как симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон («length-dependent polyneuropathy»), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска [44].

Большинство рекомендаций и консенсусов не дают четких дефиниций диагноза ДПН [5, 44]. В клинической практике диагноз считается правомочным и установленным с критерием «возможный» или «вероятный». «Подтвержденный» уровень диагноза или субклинические варианты представляют больший интерес для исследований. Так, согласно Консенсусу Торонто [44], диагноз ДПН *возможен* при наличии симптомов (ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы (онемение, колющие, режущие боли, парестезии, жжение) в области пальцев стоп, стопах, голенях или признаков ДПН (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов) и *вероятен* при наличии симптомов и признаков ДПН – нарушении двух и более видов чувствительности. При этом не дается четких указаний, насколько должна быть выражена симптоматика и какова должна быть степень сенсорных нарушений. С этих позиций наиболее объективными критериями можно считать рекомендации Немецкой диабетологической ассоциации [52].

**Минимальные критерии для диагностики ДПН [52]:** умеренный и выраженный сенсорный дефицит ( $NDSm > 6$  баллов) в сочетании или без симптомов ДПН или легкий сенсорный дефицит ( $NDSm 3–5$  баллов) с умеренно выраженной симптоматикой ( $NSS > 5$  баллов). При выявлении незначительного сенсорного дефицита в сочетании или без симптоматики  $NSS < 5$  баллов считается недостаточным для постановки диагноза «клиническая полинейропатия».

В настоящее время для диагностики ДПН, оценки выраженности сенсорных нарушений и симптоматики широко используются валидизированные опросники (Мичиганский скрининговый опросник, DN4, NDS, NDSm, NSS, Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)).

Скрининг ДПН рекомендован при СД1 длительностью 5 лет и более, при СД2 с момента диагноза, а также среди симптомных пациентов с предиабетом. Диагностика строится на оценке симптоматики и изменения различных видов чувствительности (температурной, болевой, тактильной и вибрационной), что позволяет оценить состояние всех типов (толстых и тонких) нервных волокон [35]. Следует отметить, что методики оценки тактильной чувствительности для выявления риска развития СДС и для диагностики ДПН различаются. Для диагностики ДПН рекомендован алгоритм оценки тактильной чувствительности, предложенный Канадской диабетологической ассоциацией [10, 35]. Вопрос постановки диагноза не только важен сам по себе, но еще и определяет правовую составляющую назначения лекарственных препаратов по данной конкретной нозологии и, соответственно, стоимость лечения и последующего наблюдения данной когорты пациентов. Необходимо помнить о фенотипиче-

ской гетерогенности пациентов с ДПН, возможности избирательного поражения тонких нервных волокон при СД, развития полинейропатии смешанной этиологии или вообще не связанной с СД.

Типичная сенсомоторная или преимущественно сенсорная полинейропатия с смешанным паттерном поражения разных типов нервных волокон наиболее типична и составляет более 80% всех вариантов клинического течения ДПН. Достаточно редким вариантом является острая сенсорная ДПН с поражением тонких нервных волокон (синдром Элленберга, диабетическая нейропатическая кахексия) и острая болевая нейропатия, индуцированная лечением (ятрогенная, инсулиновые невриты). Первый вариант наиболее типичен для пациентов с СД1, как правило, отсутствует связь с показателями гликемии, характеризуется выраженной болевой симптоматикой, которая сопровождается аллодинией, гиперестезией, судорогами, нарушением сна из-за болей, депрессией. Типично вовлечение автономной нервной системы: эректильная дисфункция у мужчин, тахикардия покоя, судомоторная дисфункция (ночная потливость, не связанная с гипогликемией), гипер-, реже гипомоторная дисфункция желудочно-кишечного тракта. Возможны снижение веса (до 7–10 кг), повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК). В основе лежит избирательное поражение тонких нервных волокон, поэтому при электромиографии (ЭНМГ) не выявляется значимых патологических изменений. Данный вариант требует обязательного участия специалиста и нередко подразумевает комбинированную антиноцицептивную терапию. Болевая симптоматика на фоне терапии обычно купируется в течение 6–12 мес. и, как правило, не рецидивирует. Второй вариант, как следует из названия, провоцируется значительным снижением показателей гликемии и может развиваться как при СД1, так и при СД2. Клиническая картина достаточно сходна, но выражена в меньшей степени. Типично развитие острой болевой и автономной симптоматики в течение 8 нед. с момента значимого снижения гликемии. Снижение HbA1c за 3 мес. на 2–3% увеличивает риск болевой и автономной ДПН на 20%, а свыше 4% – более чем на 80% [20, 21].

Наиболее тяжелое течение полинейропатии при СД2 встречается при сочетании СД2 с недостатком витамина В<sub>12</sub>, хроническим алкоголизмом и дислипидемией [39]. Консультация невролога, проведение ЭНМГ редко требуются пациентам для диагностики ДПН, необходимо избегать необоснованного назначения обследования и лечения [35].

Дифференциальная диагностика необходима в следующих ситуациях [9, 52]:

- развитие полинейропатии у пациента с СД1 длительностью менее 5 лет;
- выраженная полинейропатия без нефропатии и/или ретинопатии;
- асимметрия в симптомах и признаках;
- преобладание моторной симптоматики;

- начало с поражения верхних конечностей;
- быстрая прогрессия симптоматики и неврологического дефицита, несмотря на адекватный метаболический контроль;
- особенности пациента (пожилой возраст, вегетарианство) и наличие заболеваний с возможностью поражения периферической нервной системы;
- хроническое употребление алкоголя;
- медикаментозные и токсические воздействия в анамнезе (прием метформина >3 лет и >2 г/сут; цитостатики, химиотерапия, тяжелые металлы);
- семейный анамнез нейропатии;
- наличие других неврологических синдромов вне рамок ДПН.

В настоящее время в арсенале врачей имеется целый ряд препаратов, зарегистрированных для лечения ДПН, однако количество препаратов, имеющих достаточную доказательную базу, невелико. Более того, остаются нерешенными вопросы выбора препаратов и цели лечения ДПН, особенно с учетом возможных клинических вариантов течения.

Большая часть опубликованных рекомендаций, исследований, обзоров и метаанализов касается исключительно болевой ДПН. Рекомендаций по ведению пациентов с безболевого ДПН нет. Необходимо четко понимать, что нельзя экстраполировать рекомендации по лечению пациентов с болевой ДПН на пациентов с ее безболевым течением. В данном случае будут отличаться цели и задачи лечения. В настоящее время опубликовано достаточно большое количество клинических рекомендаций по лечению болевой ДПН [1, 5, 10, 16, 35, 46]. Практическому врачу необходимо понимать, что часть рекомендаций имеют обобщенный характер и посвящены нейропатической боли, не отражая особенностей ведения пациентов именно с болевой ДПН. Также следует принимать во внимание методологию составления рекомендаций. Клинические рекомендации должны учитывать не только доказательства эффективности и безопасности того или иного метода лечения, но и его доступность на локальном рынке. Рекомендации должны давать оценку целесообразности применения препаратов и методов, официально зарегистрированных для лечения пациентов с болевой ДПН в данном регионе, а при недостаточности данных доказательной медицины или их отсутствии – указывать на данный факт, что позволит избежать большого числа необоснованных назначений. Любые рекомендации должны быть адаптированы к условиям реальной клинической практики. С этих позиций очень интересны и наиболее нам близки рекомендации ряда европейских ассоциаций (табл. 1) [27, 52].

В 2017 г. опубликованы обновленные рекомендации по болевой ДПН Немецкого диабетологического общества (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)) [52]. Целями лечения болевой ДПН являются: уменьшение боли на 30–50% по ВАШ или численной шкале оценки (шкала Ликерта), улучшение сна, улучшение качества жизни пациента, сохранение социальной активности и сохранение способности работать. Указанные терапевтические

- **Таблица 1.** Клинические рекомендации Австрийского общества боли 2016 г. [27]
- **Table 1.** Clinical guidelines of the Austrian Pain Society 2016 [27]

Группа препаратов	Представители	Класс доказательности
Антиконвульсанты	Габапентин	Ib
	Прегабалин	Ia
Антидепрессанты	ТЦА (амитриптилин)	Ia/II
	СИОЗСиН (дулоксетин)	Ia/Ia
Опиоиды	Трамадол	Ib
Антиоксиданты	Тиоктовая кислота	Ia
Витамины	Комбинация В <sub>1</sub> + В <sub>6</sub> + В <sub>12</sub>	IV

цели должны обсуждаться с пациентом до и во время терапии, чтобы предотвратить чрезмерно амбициозные ожидания. Это позволяет избежать разочарования, которое может привести к усилению боли [52].

Достаточно часто ведутся споры о применении средств патогенетической или симптоматической терапии. В данном случае это нецелесообразно. Терапия болевой ДПН направлена на устранение болевой симптоматики и является антиноцицептивной, а не патогенетической, влияющей на развитие и течение ДПН. Целесообразность применения того или иного препарата у пациентов с болевой ДПН определяется его антиноцицептивным действием. Так, согласно рекомендациям DDG, к препаратам выбора отнесены следующие препараты: трициклические антидепрессанты (ТЦА), дулоксетин, прегабалин, габапентин, капсаицин 8%, α-липоевая кислота (АЛК) и трамадол (если указаны опиоиды (рекомендация класса B)) [52].

Лекарственная терапия хронической нейропатической боли при СД должна начинаться как можно раньше, особенно если боль влияет на качество жизни. Антиноцицептивная терапия должна не только облегчить боль, но также улучшить качество сна, мобильность и общее качество жизни. Выбор препарата зависит от эффективности, профиля безопасности и существующей или потенциальной коморбидной патологии. Поэтому в случае равной эффективности антиноцицептивных препаратов предпочтительными являются медикаменты с минимальной токсичностью и рисками нежелательных явлений, особенно в отношении сердечно-сосудистых и почечных эффектов. Вещества с повышенными долгосрочными рисками (почечным и сердечно-сосудистым), например ТЦА, не могут рассматриваться как рекомендуемые в долгосрочной терапии нейропатической боли при СД. Выбор препарата осуществляется по индивидуальному профилю риска пациента, обязательна индивидуальная титрация для определения минимальной эффективной дозировки. Оценка эффективности должна проводиться максимально быстро и только после выхода на рекомендуемую для конкретного препарата среднюю терапевтическую дозу, принимаемую в течение 2 нед. При несоблюдении этих усло-

вий мы не можем с уверенностью говорить о том, что пациент является нонреспондером на данный препарат. Если цель терапии достигнута, может быть рекомендована поддерживающая терапия. Длительность терапии определяется индивидуально, обычно первичный курс длится 3–6 мес. Неинвазивные, нефармакологические варианты лечения, такие как психотерапия / поведенческая терапия, транскутанная электростимуляция нерва (TENS), стимуляция мышц (так называемая высокотоновая терапия) или акупунктура могут быть включены в стратегию антиноцицептивной терапии [52].

В 2017 г. были опубликованы клинические рекомендации по ДПН Американской диабетологической ассоциации (ADA) [35]. Следует отметить, что официально для лечения болевой ДПН Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (The Food and Drug Administration (FDA)) зарегистрированы лишь 2 препарата, а именно прегабалин и дулоксетин, они же, соответственно, рекомендованы как препараты первой линии в лечении болевой ДПН (A) [35]. Габапентин может также рассматриваться как препарат первой линии, при этом должны приниматься во внимание социоэкономический статус пациента, сопутствующие заболевания, низкий риск привыкания к препарату и потенциальные лекарственные взаимодействия (B) [35]. С учетом большого числа осложнений применение опиатов, включая трамадол и тапентадол, должно быть ограниченным. Они не должны рассматриваться в качестве средств первой или второй линии терапии (E) [35].

Выбор препарата осуществляется с учетом не только его эффективности, безопасности и переносимости, но и экономических аспектов, ведь речь идет о достаточно длительной терапии (табл. 2). Габапентин является одним из наиболее используемых препаратов и имеет адекватное соотношение эффективности и безопасности [37]. Габапентин достоверно уменьшает выраженную болевую симптоматику как минимум у трети пациентов с нейропатической болью. Препарат характеризуется хорошей переносимостью в сравнении с другими антиноцицептивными средствами, низким риском привыкания, отсутствием лекарственных взаимодействий, гепатотоксичности и кардиотоксичности. Нежелательные явления достаточно часты, но хорошо переносятся. Габапентин положительно влияет на качество сна и качество жизни пациентов с болевой ДПН. Рекомендованная доза для оценки эффективности – 1200–1800 мг/сут, рекомендуемая терапевтическая доза для большинства пациентов с болевой ДПН – 900–2400 мг/сут (максимум 3600 мг/сут) [31, 44]. Качественные дженерики габапентина (Конвалис) имеют фармакоэкономическую привлекательность.

В рекомендациях DDG в качестве препарата выбора предлагается тиоктовая кислота [52]. Если применение тиоктовой кислоты рассматривается для лечения болевой ДПН, то в первую очередь интересует ее антиноцицептивный потенциал. Метаанализ фармакологического лечения болевой ДПН, включивший 58 РКИ с применением 29 препаратов (11 883 пациентов), продемонстриро-

● **Таблица 2.** Сравнение препаратов первой линии для лечения основных видов нейропатической боли [16]  
 ● **Table 2.** Comparison of first-line drugs for the treatment of major types of neuropathic pain [16]

Препарат	Габапентин	Прегабалин	Амитриптилин	Дулоксетин
Особенности	Дозозависимая эффективность	Дозозависимая эффективность	Дозозависимая эффективность. Нортриптилин и десипрамин лучше переносятся	Для улучшения переносимости возможна титрация
Побочные эффекты	Головокружение, периферические отеки, повышение веса, астения, головная боль, сухость во рту	Профиль сходен с габапентином. Риск злоупотреблений	Часто возникают побочные эффекты, тяжело переносятся. Кардиотоксичность, повышение веса. С осторожностью: пожилой возраст, заболевания ССС (АГ, ХСН и др.)	Тошнота, сонливость, сухость во рту, головокружение. Гепатотоксичность. Повышение гликемии. Риск лекарственных взаимодействий
NNT [95% ДИ]	6,3 [5,0–8,3]	7,7 [6,5–9,4]	3,6 [3,0–4,4]	6,4 [5,2–8,4]
NNH [95% ДИ]	25,6 [15,3–78,6]	13,9 [11,6–17,4]	13,4 [9,3–24,4]	11,8 [9,5–15,2]
Влияние на качество жизни	+	+	-	+
Доступная цена	+	-	++	-
Лекарственные взаимодействия	-	-	+	+

вал максимальную эффективность тиоктовой кислоты (при пероральном назначении) в сравнении с 15 анальгетиками для 50% облегчения боли (RR = 2,25 (CI: 1,51–3,00)) [32, 41]. Ряд экспертов указывают, что тиоктовая кислота (при в/в введении) является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и в метаанализе (уровень рекомендаций А) [43, 45]. В 2017 г. IDF опубликовала клинические рекомендации по лечению СДС, где, в частности, указано, что, по существующим данным, тиоктовая кислота, вводимая внутривенно, применяется для лечения ДПН, однако не является универсально доступным агентом [24]. Споры относительно применения тиоктовой кислоты при ДПН во многом обусловлены отсутствием понимания цели назначения препарата. Действующие на сегодня диагностические критерии ДПН достаточно субъективны, у разных авторов отличаются статистические данные, эффект от лечения ДПН и уровень доказательности применения препаратов патогенетической терапии широко варьирует: Ziegler et al., 1995, level Ib; Reljanovic et al., 1999, level Ib; Ruhnau et al., 1999, level III; Ziegler et al., 1999, level Ib; The Sidney Trial Authors, 2003, level Ib; Ziegler et al., 2004, level Ia; Papanas & D. Ziegler, 2014, level Ia [32, 36, 38, 47–50]. Вопрос длительного (не курсового!) применения тиоктовой кислоты с целью вторичной профилактики ДПН остается открытым, однозначных рекомендаций по этому вопросу на сегодняшний день нет, т. к. количество исследований мало, сроки наблюдения недостаточны, а результаты исследований противоречивы [32, 36, 51, 53]. Если в отношении применения тиоктовой кислоты с целью вторичной профилактики ДПН уровень доказательности не превышает III, то антиноцицептивное действие при болевой ДПН можно считать доказанным.

В клинической практике для лечения болевой ДПН наиболее часто применяется курсовая терапия (в/в введение 600 мг/сут № 10–15 с последующим пероральным приемом 600 мг/сут), реже 1800 мг/сут 2–3 нед. с последующим пероральным приемом 600 мг/сут либо назначение одной дозировки 600 мг/сут перорально. Длительность терапии, как правило, редко превышает 2–3 мес. Первичная внутривенная терапия в сравнении с пероральным приемом имеет лишь одно преимущество, а именно более быстрое снижение выраженности болевой симптоматики – в среднем 2 нед. против 3–5 нед. [19]. Более того, при сравнении конечного результата антиноцицептивной активности разных режимов назначения тиоктовой кислоты (в/в или перорально) не выявляется достоверных различий [12]. Вероятно, в/в старт или большая пероральная дозировка (1800 мг/сут) целесообразны при необходимости более быстрого антиноцицептивного действия, что наиболее актуально для пациентов с выраженной болевой симптоматикой. Также следует учитывать, что в/в терапия экономически более затратна. Назначение пероральной терапии 600 мг/сут обеспечивает отсроченный, но часто сопоставимый антиноцицептивный эффект. Достаточно спорный вопрос – оптимальная длительность терапии тиоктовой кислотой. С учетом сходного антиноцицептивного потенциала тиоктовой кислоты и классических симптоматических антиноцицептивных препаратов целесообразно использование единых рекомендаций по длительности первичного курса лечения, в среднем это 3–6 мес. В случае достижения эффекта возможны отмена и последующее наблюдение пациента, а в случае рецидива – возобновление терапии. Важным моментом является определение эффективности лечения тиоктовой кислотой. Цели лечения болевой ДПН универсальны, и практикующий врач должен ориентироваться на динамику показателя ВАШ на фоне терапии тиоктовой кислотой так же, как и

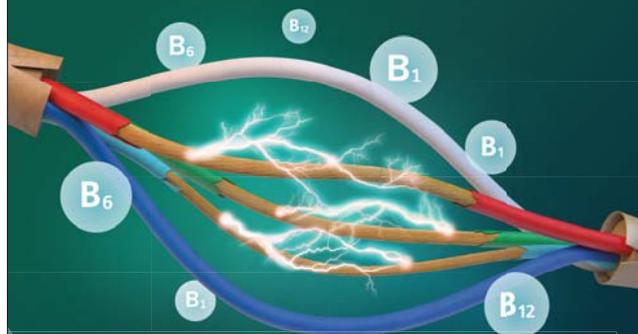
при назначении любого классического симптоматического препарата. Пациент может считаться нонреспондером на тиоктовую кислоту при отсутствии ответа на в/в введение тиоктовой кислоты (№ 10–15 2–3 нед.), отсутствии ответа на пероральную терапию в дозе 1800 мг/сут – 3–4 нед. или отсутствии ответа на пероральную терапию АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 3–5 нед. [12, 19, 23]. Интересны результаты исследования Agathos et al. [8], в котором было показано, что терапия тиоктовой кислотой в дозе 600 мг/сут перорально в течение 40 дней сопровождается значимым ослаблением симптоматики по основным шкалам (Neuropathy Symptom Score (NSS), Subjective Peripheral Neuropathy Screen Questionnaire (SPNSQ) и улучшением показателей качества жизни по целому ряду показателей (Brief Pain Inventory (BPI), Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) and Sheehan Disability Scale (SDS)). Также следует отметить, что тиоктовая кислота имеет лучший профиль безопасности и экономическую привлекательность (меньшее число визитов, стоимость лечения) при сопоставимой антиноцицептивной активности.

Еще один насущный и во многом спорный вопрос – это применение витаминов группы В при ДПН. Роль витаминных комплексных препаратов в лечении больных с ДПН в настоящее время окончательно не определена. Из проведенных исследований можно сделать вывод о потенциальной антиноцицептивной активности нейротропных комплексов витаминов группы В [22, 43] при, вероятно, отсутствии какого-либо патогенетического влияния, в частности отсутствия влияния на нервную проводимость даже при длительном приеме [18]. В настоящее время опубликовано несколько работ, подтверждающих потенциальную эффективность комплекса витаминов В с габапентином и прегабалином [26, 30]. Проведенное нами пилотное исследование показало, что назначение комплекса витаминов группы В (Комбилипен табс) у пациентов – нонреспондеров на габапентин сопровождается дополнительным значимым снижением выраженности нейропатической боли [7]. Ряд авторов высказывают предположение о возможности комбинации витаминов группы В с симптоматическими препаратами, особенно в группах нонреспондеров на монотерапию последними. В частности, в рекомендациях Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ) 2018 г. сказано, что витамины группы В могут рассматриваться как средства дополнительной терапии, позволяющие усилить действие препаратов первой линии лечения нейропатической боли (сила рекомендаций В, класс доказательности III) [1].

Анальгетические комбинации рекомендуются только в том случае, если они индивидуально повышают эффективность и/или имеют низкий риск за счет снижения доз отдельных компонентов. Вещества из одного класса не должны сочетаться друг с другом. Психотропные препараты без анальгетической активности не рекомендованы для терапии боли [52]. Наиболее часто необходимость комбинированной терапии возникает у пациентов, имеющих изначально ВАШ > 70 мм, длительно существующую болевую симптоматику (более 1 года), негативный лекар-

КОМБИЛИПЕН® КОМБИЛИПЕН® ТАБС

## НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА НЕРВНОГО ВОЛОКНА



### НЕЙРОТРОПНЫЕ ВИТАМИНЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ следующих заболеваний:

- моно- и полинейропатий различного генеза
- дорсалгий • плексопатий • люмбоишиалгии
- корешкового синдрома, вызванного дегенеративными изменениями позвоночника

- Направленное нейротропное действие
- Оптимальные разовые и суточные дозировки
- Доступная стоимость за упаковку и курс лечения

Форма выпуска:

раствор для инъекций по 2 мл №5, №10;  
таблетки п/о №30, №60

Реклама

Фармстандарт  
www.pharmst.ru

● **Таблица 3.** Факторы риска ДПН [33]● **Table 3.** DPN risk factors [33]

Фактор риска	Связь
Длительность СД	+++
Гипергликемия	+++
Вариабельность гликемии	+
Предиабет	++
Возраст	+++
Рост	++
Гипертензия	++
Дислипидемия	+
Курение	+
Ожирение	++
Метаболический синдром	++
Инсулинорезистентность	+
Алкоголь	+
Гипоинсулинемия	+
Оксидативный стресс	++
Активация тромбоцитов	+
Дефицит витамина D	++
Генетические факторы	++
Субклиническое воспаление	++
Низкая физическая активность	++
Патология факторов роста	+

ственный анамнез в отношении нейропатической боли и сочетание нескольких этиологических факторов развития полинейропатии. Помимо фармакологической терапии в лечении болевой ДПН используются когнитивно-пове-

денческая терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, методы хирургической нейростимуляции, транскутанная электронейростимуляция, терапия нарушений сна, тревоги и депрессии при их наличии [1].

Очень спорный и дискутируемый вопрос – вопрос первичной профилактики ДПН. Так, 71% респондентов отводят ведущую роль именно фармакотерапии [6], хотя в настоящее время практически отсутствует какая-либо серьезная доказательная база и, соответственно, официальные показания к использованию в качестве средств первичной профилактики ДПН практически для всех применяемых для лечения полинейропатии препаратов. Первичная профилактика возможна при достижении нормогликемии, желателно с первых дней постановки диагноза СД [13–15] и коррекции основных факторов риска развития ДПН (табл. 3): коррекция дислипидемии, лечение гипертензии, отказ от курения и употребления алкоголя, соблюдение режима физической активности [17, 29, 40]. Адекватный гликемический контроль является не только основой для снижения риска развития и прогрессии ДПН, но и предиктором эффективности терапии нейропатической боли.

Важно осознавать цели терапии и пути их реализации. Профилактика и терапевтическая стратегия должны быть индивидуализированными, носить дифференцированный характер, учитывать экономические аспекты, клинические и психосоциальные особенности пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

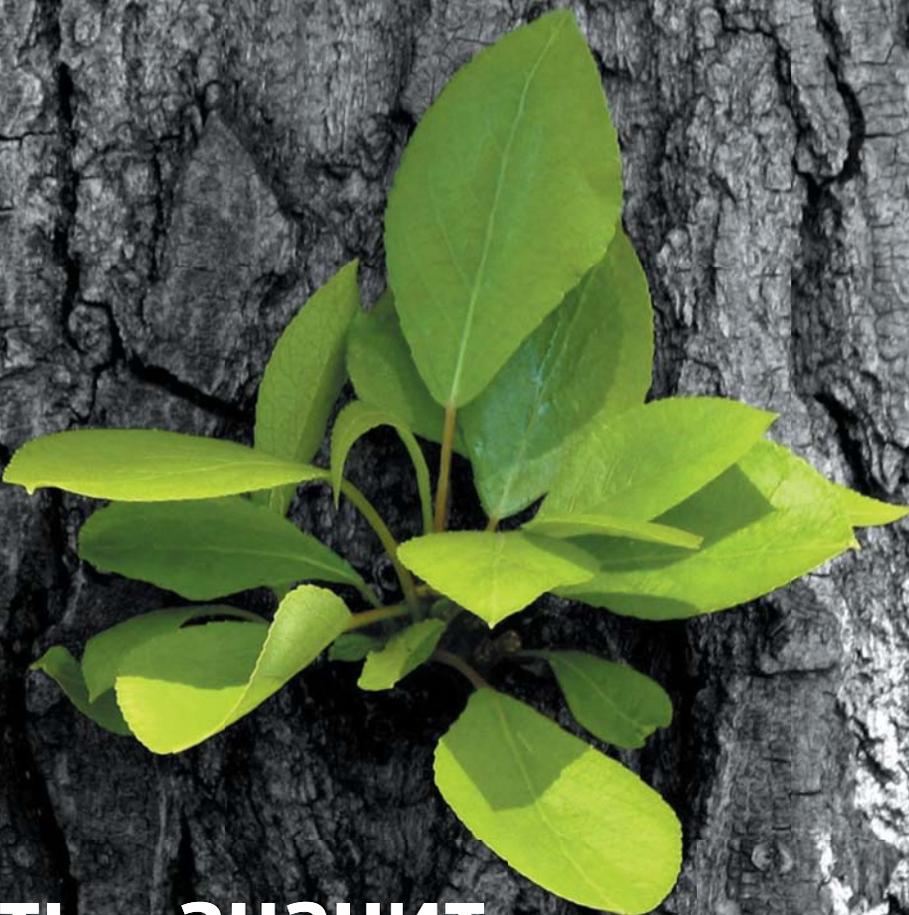
ДПН является самым частым осложнением СД, ее скрининг целесообразен не только при установленном диагнозе СД, но и при предиабете. Цели лечения должны быть индивидуализированными и обсуждаться с пациентом до и во время терапии, чтобы предотвратить чрезмерно амбициозные ожидания. Выбор препарата для лечения болевой ДПН зависит от эффективности, профиля безопасности данной конкретной лекарственной субстанции и существующей или потенциальной коморбидной патологии.



Поступила/Received 07.02.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и соавт. Невропатическая боль. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. РОИБ. М., 2018:1-88. [Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., et al. Neuropathic pain. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. Russian Association for the Study of Pain M., 2018: 1-88.] (In Russ).
2. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатьева В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет.* 2016;19(1):30-43. [Dedov I.I., Omelyanovsky V.V., Shestakova M.V., Avksentyeva M.V., Ignatieva V.I. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. *Sakharnyy Diabet.* 2016;19(1):30-43.] (In Russ).
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2017;20 (1):13-41. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes. *Sakharnyy Diabet.* 2017;20(1):13-41.] (In Russ).
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104-112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy Diabet.* 2016;19(2):104-112.] (In Russ).
5. Мельниченко Г.А., Яхно Н.Н., Мартынов А.И. и соавт. Диагностика и рациональная терапия болевой диабетической периферической нейропатии. Междисциплинарный консенсус экспертов (PHMOT, PAЭ, РОИБ). *Терапия.* 2018;3:12-38. [Melnichenko G.A., Yakhno N.N., Martynov A.I., et al. Diagnosis and rational therapy of painful diabetic peripheral neuropathy. Interdisciplinary consensus of experts (PHMOT, RAE, ROIB). *Terapiya.* 2018;3:12-38.] (In Russ).
6. Храмылин В.Н. Актуальные вопросы ведения пациентов с диабетической полинейропатией. *Consilium medicum.* 2016;18(9):92-97. [Khramilin V.N. Top challenges affecting the management of patients with diabetic poly-



**Жить - значит  
чувствовать!**

  
**Октолипен®**  
ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

**Физиологический антиоксидант  
для патогенетического лечения нейропатии**

- Восстанавливает функцию нерва
- Уменьшает симптомы неврологического дефицита



**3 формы выпуска:**

- капсулы 300 мг №30
- таблетки 600 мг №30
- концентрат для приготовления раствора для инфузий 300 мг/10 мл в ампулах №10

- neuropathy. *Consilium medicum*. 2016;18(9):92-97.] (In Russ).
7. Храмилин В.Н., Андреева В.А., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека*. 2014;16(289):48-53. [Khramilin V.N., Andreeva V.A., Demidova I.Yu. Combined therapy of diabetic polyneuropathy: results of a pilot study. *Pharmateca*. 2014;16(289):48-53.] (In Russ).
  8. Agathos et al. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(5):1779-1790.
  9. Boulton A.J.M., Vileikyte L., Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice, Springer London, 2011. ISBN 978-0-85729-487-6. doi: 10.1007/978-0-85729-488-3\_3.
  10. Bril V. et al. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines. Neuropathy. *Can J Diabetes*. 2013;37:S142-S144.
  11. Bril V., England J., Franklin G.M. 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. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1758-1765.
  12. Çakıcı N., Fakkal T.M., van Neck J.W., Verhagen A.P., Coert J.H. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2016 Nov;33(11):1466-1476.
  13. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A.C. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;6:CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
  14. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
  15. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med*. 1995;122:561-568.
  16. Finnerup N.B., Attal N. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;16:72-73.
  17. Franklin G.M., Shetterly S.M., Cohen J.A., Baxter J., Hamman R.F. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care*. 1994;17:1172-1177.
  18. Fraser D.A., Diep L.M., Hovden I.A., Nilsen K.B., Sveen K.A., Seljeflot I., Hanssen K.F. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1095-1097. Epub 2012 Mar 23.
  19. Gerritse S. Mijnhout, Boudewijn J. Kollen, Alaa Alkhalaf, Nanno Kleefstra and Henk J.G. Bilo. Alpha Lipoic Acid for Symptomatic Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Endocrinology*. 2012; Article ID 456279. doi:10.1155/2012/456279.
  20. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015 Jan;138(1):43-52.
  21. Gibbons C.H. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017 Oct 24;17(12):127.
  22. Haupt E., Ledermann 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 Feb;43(2):71-77.
  23. Garcia-Alcala H. et al. Treatment with  $\alpha$ -Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading. *Journal of Diabetes Research*. 2015; Article ID 189857. Published online 2015 Aug 4. doi: 10.1155/2015/189857.
  24. International Diabetes Federation Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot. 2017. <https://www.idf.org/54-our-activities/222-idf-clinical-practice-recommendations-on-the-diabetic-foot.html>.
  25. International diabetes federation, diabetes atlas, seventh edition, 2017. Available at <http://www.diabetesatlas.org/>.
  26. Jacobs A.M., Cheng D. Addition of Metaxin in pregabalin partial responders for painful diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes Mellitus* 2013;3(3):134-138.
  27. Lechleitner M. et al. Diabetische Neuropathie. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128(2):73-79.
  28. Lee C.C. et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015 Feb; dc142585.
  29. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V.K. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989;38:1456-1461.
  30. Medina-Santillán R., Morales-Franco G., Espinoza-Raya J., Granados-Soto V., Reyes-García G. Treatment of Diabetic Neuropathic Pain with Gabapentin Alone or Combined with Vitamin B Complex. Preliminary Results. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2004;47:109-112.
  31. Moore R.A. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 27;4.
  32. Papanas N. & Ziegler D. Efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother*. 2014;15(18):2721-2731.
  33. Papanas N. and Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud*. 2015;12:48-62.
  34. Perumbalath A., Czanner G., Brown E., Cuthbertson D.J., Malik R.A., Alam U. Neurodiab 2018. 28th ANNUAL MEETING OF THE DIABETIC NEUROPATHY STUDY GROUP OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD). Program and abstract book. The prevalence of peripheral neuropathy in prediabetes: a systematic review and meta-analysis. 036. <http://www.neurodiab2018>.
  35. Pop-Busui R. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-154.
  36. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic Res*. 1999;31:171-179.
  37. Rudroju Neelima et al. Comparative Efficacy and Safety of Six Antidepressants and Anticonvulsants in Painful Diabetic Neuropathy: A Network Meta-analysis. *Pain Physician*. 2013;16:E705-E714.
  38. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999;16:1040-1043.
  39. Shafina Sachedina, Cory Toth. Association of comorbidities with increasing severity of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2013 August 15;4(4):135-144.
  40. Singleton R.J., Smith A.G., Marcus R.L. Exercise as Therapy for Diabetic and Prediabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015;15:120.
  41. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014;14:167-84.
  42. Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G. et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care*. 2003 Sep;26(9):2604-8.
  43. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretze R.G. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a Randomised, Double Blind, Placebo-controlled Clinical Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(10):600-605.
  44. Tesfaye S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285-2293.
  45. Varkonyi et al. Combination Therapy in Diabetic Neuropathy. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2016;25:163-170.
  46. Vinik A.I., Casellini C.M. Guidelines in the management of diabetic nerve pain. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2013;6:57-78.
  47. 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;29:2365-2370.
  48. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. 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;38:1425-1433.
  49. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. 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;22:1296-1301.
  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. *Diabetic Medicine*. 2004;21:114-121.
  51. Ziegler D. 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 Sep;34(9):2054-60.
  52. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. DDG Praxis empfehlungen. *Diabetische Neuropathie*. *Diabetologie*. 2017;12(Suppl 2):S101-S114.
  53. Ziegler D., Low P.A., Freeman R., Tritschler H., Vinik A.I. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with  $\alpha$ -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2016;30:350-356.