

Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией

Dan Ziegler*

Перевод: М.А. Гинзберг

Примерно каждый 3-й пациент с сахарным диабетом (СД) страдает диабетической дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатией (ДССП), которая представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, так как может сопровождаться мучительной нейропатической болью и приводить к снижению качества жизни больных. Нейропатическая боль значительно нарушает сон, негативно влияет на повседневную активность и удовлетворенность жизнью. Лечение базируется на 4 основных принципах: 1) интенсивная терапия СД и коррекция факторов риска заболевания, 2) лечение, основанное на патогенетических механизмах, 3) симптоматическое лечение, 4) воздействие на факторы риска и предотвращение осложнений полинейропатии. Недавние экспериментальные исследования свидетельствуют о многофакторной структуре патогенеза диабетической нейропатии. С клинической точки зрения важно отметить, что на основе этих патогенетических механизмов могут быть разработаны новые терапевтические подходы. Некоторые из них в настоящее время оцениваются в ходе клинических испытаний. Лечение хронической болевой ДССП остается сложной задачей для врача. В связи с этим важно отметить следующие практические правила: выбор препарата и подбор дозы необходимо проводить индивидуально на основе оценки эффективности терапии и развития побочных эффектов; об отсутствии эффекта можно судить лишь спустя 2–4 нед лечения с использованием адекватной дозировки. Возможно применение комбинированной анальгетической терапии, однако ввиду частой полипрагмазии у пациентов с СД необходимо обязательно учитывать возможные лекарственные взаимодействия. Употребление алкоголя, а также известные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как висцеральное ожирение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия и курение, играют определенную роль в развитии и прогрессировании диабетической нейропатии, в связи с чем особенно важно их своевременное предотвращение или лечение.

Ключевые слова: дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия, нейропатическая боль, гликемический контроль, патогенетическое лечение, антидепрессанты, противосудорожные средства, опиоиды, немедикаментозное лечение

Клиническое значение и эпидемиология

Под диабетической нейропатией (ДН) — понимают подтвержденное поражение нервных волокон, проявляющееся клинически или протекающее бессимптомно, развивающееся при сахарном диабете (СД) в отсутствие других причин заболевания. Она включает нарушения соматического и/или автономного отделов периферической нервной системы [1], классифицируемых по клиническим критериям. Тем не менее необходимо отметить, что общепринятая классификация до сих пор не разработана в связи с разнообразием клинических синдромов и общностью составляющих их симптомов. Наибольшее распространение получила классификация ДН, предложенная Thomas [2] и модифицированная впоследствии [3]. На ее основе выделяют быстро обратимые, стойкие симметричные полинейропатии, а также фокальные или мультифокальные нейропатии.

Зависящая от длины нервов диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия (ДССП) имеет яркие клинические проявления и встречается у 30 % пациентов, обследованных в стационаре, и у 20 % больных СД в общей популяции [4]. ДССП, зависящая от длины нервов, обусловлена метаболическими и микрососудистыми нарушениями вследствие

хронической гипергликемии и связанным с этим повышением риска сердечно-сосудистых нарушений [5]. В настоящее время все больше доказательств находит тот факт, что риск развития ДССП значительно повышается уже на этапе предиабета. В общей популяции (район Аугсбурга, Южная Германия) распространенность ДССП составляет 28,0 % среди больных диабетом, 13,0 % у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), 11,3 % в группе пациентов с повышенным уровнем глюкозы натощак (УГН) и 7,4 % у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе (нормТГ) [6]. Заболеваемость ДССП составляет около 2 % ежегодно.

К наиболее важным этиологическим факторам ДССП относят: недостаточный контроль гликемии, висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, длительность анамнеза СД, рост и возраст пациента, курение, гипoinsулинемию и дислипидемию [4]. Поражения при ДССП локализованы в первую очередь в нижних конечностях и проявляются снижением проприоцептивной чувствительности и такими функциональными расстройствами, как, например, нарушения ходьбы [7]. Пожилые пациенты с ДССП хуже выполняют пробы на скорость ходьбы, поддержание статического и динамического равновесия и координацию, чем

*С полным вариантом обзора (Ziegler D. Current Concepts in the Management of Diabetic Polyneuropathy. Current Diabetes Reviews 2011;7: 208–20) вы можете ознакомиться на сайте www.neuromuscular.ru

пациенты той же возрастной категории без ДССП [8, 9], при этом ухудшение функционального состояния периферических нервов и снижение силы в ногах не всегда объясняется наличием СД [10]. У женщин старше 85 лет при СД поражаются также и толстые волокна периферических нервов, дисфункция которых заметно усугубляется с возрастом, однако синергизма во влиянии возраста и диабета на развитие ДССП не отмечено [11].

Все больше подтверждений находит тот факт, что не только косвенные признаки микроангиопатии (такие как альбуминурия), но также и показатели нарушения функционального состояния периферических нервов, используемые для диагностики ДССП, например скорость распространения возбуждения (СРВ) и порог вибрационной чувствительности (ПВЧ), помогают оценить риск летального исхода у больных СД [12, 13]. Увеличение ПВЧ также ассоциировано с повышенным риском развития нейрогенных трофических язв нижних конечностей — одной из самых распространенных причин госпитализации и ампутации у больных СД [14]. В 2 недавних исследованиях подчеркивается особое влияние ДССП на показатели заболеваемости и смертности. В исследовании DIAD [15] показано, что сенсорный дефицит и нейропатическая боль являются независимыми факторами риска внезапной смерти от заболеваний сердца или нефатального инфаркта миокарда. В исследовании ACCORD наличие нейропатии в анамнезе в группе больных, получавших интенсивную терапию СД с целевым значением $HbA_{1c} < 6,0\%$, оказалось наиболее важным критерием, позволяющим прогнозировать повышение смертности среди пациентов [16].

Боль — наиболее значимый субъективный симптом ДССП, так как зачастую именно она заставляет пациентов обращаться за медицинской помощью. Боль при ДН существенно влияет на качество жизни и приводит к значимым нарушениям сна [17]. Несмотря на это, на примере ситуации в Великобритании показано, что лишь 65 % больных СД получали лечение нейропатической боли, хотя 96 % из них сообщили о ней врачу [18]. При этом 77 % пациентов предъявляли жалобы на персистирующие боли в течение более 5 лет, а 23 % не испытывали болевых ощущений по крайней мере в течение последнего года [8]. Таким образом, нейропатическая боль у большинства пациентов с СД носит хронический, «многолетний» характер.

Хроническая болевая форма ДССП встречается у 26 % пациентов с СД [18–21]. В общей популяции (район Аугсбурга, Южная Германия), распространенность болевой формы полинейропатии составила 13,3 % среди пациентов с манифестным сахарным диабетом (МСД), 8,7 % среди пациентов с НТГ, 4,2 % при УГН и 1,2 % при нормТГ [20]. Среди больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), по данным Реестра ОИМ Аугсбурга, распространенность нейропатической боли составляла 21,0 % у лиц с МСД, 14,8 % у пациентов с НТГ, 5,7 % при УГН и 3,7 % при нормТГ [21]. На

основании этих данных можно сделать вывод, что пациенты с макроангиопатией более подвержены нейропатической боли. Основными факторами риска ДССП и нейропатической боли, по данным обзора, оказались возраст, ожирение и низкая физическая активность, а заболевания периферических артерий — основным коморбидным расстройством, что позволило сделать вывод о первостепенном значении сердечно-сосудистых факторов риска и заболеваний при оценке распространенности ДССП.

При ДССП боль может носить постоянный или эпизодический характер. Как правило, она усиливается в ночные часы и уменьшается во время ходьбы, локализуется преимущественно в стопах. Чаще всего боль описывают как «глубинную, ноющую», но также она может быть «простреливающей» или «жгучей». При клиническом исследовании 105 пациентов с болевой формой ДССП отмечены следующие зоны локализации боли: 96 % — стопы, 69 % — подъем свода стопы, 67 % — пальцы ног, 54 % — тыльная поверхность стопы, 39 % — верхние конечности, 37 % — подошва стопы, 37 % — голени и 32 % — пяточная область. Пациенты в большинстве случаев описывали боль как «обжигающую/жгучую», «боль как при ударе током», «острую», «ноющую», «покалывающую», усиливающуюся по ночам, при утомлении и в стрессовых ситуациях [17]. Интенсивность боли оценивалась как средняя, и в среднем составляла 5,75/10 по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), с минимальными и максимальными значениями 3,6 и 6,9/10 соответственно. Описаны случаи аллодинии (восприятие стимула любой модальности, например поглаживания, как болевого). Болевая симптоматика может сопровождаться нарушениями чувствительности, при этом пациенты с выраженным болевым синдромом могут иметь и другие клинические проявления. Болевой синдром, как правило, имеет многолетний анамнез [22] и служит причиной инвалидизации [17]. В то же время описаны случаи частичного уменьшения клинических проявлений и даже их полного исчезновения [23, 24], несмотря на дальнейшее ухудшение функции тонких волокон [24]. Ремиссия болевых ощущений обычно возникает при внезапных метаболических изменениях, небольшой продолжительности болевого анамнеза или СД, снижении массы тела и отсутствии тяжелых нарушений чувствительности [23, 24].

Патогенетические механизмы

В ходе недавних экспериментальных исследований доказан многофакторный патогенез ДН [25]. На модели крыс с СД, были получены основные данные, позволившие выработать два подхода к изучению патогенеза ДН. Во-первых, была сделана попытка охарактеризовать патофизиологические, патофизиохимические и структурные нарушения, которые приводят к экспериментальной ДН. Во-вторых, были проведены определенные лечебные мероприятия,

направленные на предотвращение развития этих нарушений, их прогрессирования, а также стимуляцию их регресса, несмотря на сопутствующую гипергликемию. В настоящее время обсуждаются 6 патогенетических механизмов, которые, однако, в отличие от моделей предыдущих лет рассматриваются не как отдельные гипотезы, но как сложное взаимодействие между метаболическими и сосудистыми факторами.

- Активация полиолового пути метаболизма глюкозы, приводящая к накоплению сорбитола и фруктозы, истощению запасов миоинозитола и снижению активности Na^+/K^+ -АТФазы.

- Недостаточность эндоневральной микроциркуляции с последующей ишемией и гипоксией, генерацией активных форм кислорода (оксидативный стресс), активацией редокс-чувствительного фактора транскрипции (NF- κ B) и повышением активности протеинкиназы C (ПКС) и поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP).

- Нарушение метаболизма незаменимых жирных кислот (Омега-6) и простагландинов, которое приводит к изменению структуры мембран нервных клеток, микрососудистым нарушениям и гемореологическими изменениям.

- Дефицит нейротрофизма, приводящий к уменьшению экспрессии и истощению запасов нейротрофических факторов, таких как фактор роста нервов (ФРН), нейротрофин-3 (НТ-3), и инсулиноподобный фактор роста (ИФР), а также нарушению аксонального транспорта.

- Накопление (при многолетнем течении) конечных продуктов усиленного неферментативного гликозилирования на белках нервных клеток и/или клеток сосудов.

- Иммунологические процессы, характеризующиеся развитием выраженного системного воспаления и появлением аутоантител к блуждающему нерву, симпатическим ганглиям и мозговому веществу надпочечников, а также их непосредственные воспалительные изменения [25, 26].

С клинической точки зрения важно отметить, что на основе этих патогенетических механизмов могут быть разработаны терапевтические подходы. Некоторые из них уже были оценены в рандомизированных клинических исследованиях (см. ниже).

Диагностические аспекты

В связи с более широким признанием ДН как одной из основных причин повышения заболеваемости и недавней активностью клинических исследований в этой области — с одной стороны, но отсутствием единого мнения в определении и диагностических критериях нейропатии, с другой, было проведено несколько консенсусных конференций для разрешения сложившейся ситуации. На последней из них были заново определены минимальные диагностические критерии типичной ДССП [5].

1) Возможная ДССП

Наличие следующих симптомов: снижение чувствительности, позитивные нейропатические сенсорные симптомы (например, «онемение во сне», «колющие» или «простреливающие», «жгучие», «ноющие» боли) преимущественно в пальцах ног, стопе или всей нижней конечности. Наличие следующих признаков: симметричное снижение чувствительности в дистальных отделах, достоверное снижение или выпадение ахиллова рефлекса.

2) Вероятная ДССП

Наличие сочетания 2-х или более симптомов и признаков нейропатии из следующих: нейропатические проявления, снижение чувствительности в дистальных отделах, достоверное снижение или выпадение ахиллова рефлекса.

3) Подтвержденная ДССП

Наличие снижения СРВ и одного или нескольких симптомов, одного или нескольких признаков нейропатии подтверждают ДССП. Если СРВ в норме, для верификации ДССП может быть использован валидизированный метод тестирования нейропатии тонких волокон (НТВ) (уровень достоверности 1). Для оценки степени тяжести ДССП рекомендовано несколько подходов: стадийный подход, описанный выше, различные методики оценки неврологических признаков и симптомов в динамике, исследование нервов с оценкой по шкалам, а также балльная оценка функциональных возможностей в повседневной жизни, при выполнении целенаправленных задач или оценка степени инвалидизации.

4) Субклиническая ДССП

Наличие каких-либо признаков или симптомов нейропатии, подтверждаемых нарушением СРВ или тестированием НТВ (уровень достоверности 1).

Пункты 1, 2 и 3 предназначены для использования в клинической практике, а 3 и 4 — для научных исследований.

5) Нейропатия тонких волокон (НТВ)

В настоящее время предложена следующая классификация НТВ: 1) возможная — наличие симптомов, зависящих от длины нервного волокна, и/или клинические признаки повреждения тонких волокон, 2) вероятная — наличие симптомов, зависящих от длины нервного волокна, клинические признаки повреждения тонких волокон и нормальная СРВ по икроножному нерву; 3) подтвержденная — наличие симптомов, зависящих от длины нервного волокна, и/или клинические признаки повреждения тонких волокон, а также нормальная СРВ по икроножному нерву и изменение плотности внутриэпидермальных нервных волокон (ПВЭНВ) в биоптате кожи с области

лодыжки и/или изменение порога температурной чувствительности на стопах [5].

Базовое неврологическое обследование включает: сбор анамнеза жизни и анамнеза заболевания, осмотр нижних конечностей и применение таких простых полуколичественных прикроватных методов, как оценка чувствительности с помощью монофиламента 10 г Semmes-Weinstein, например Neuropen [27] (прикосновение), NeuroQuick [28] или Tiptherm [29] (температура), калиброванного камертона Rydel-Seiffer (вибрация), булавочного укола (боль), а также оценку сухожильных рефлексов (коленного и ахиллова). Кроме того, в некоторых случаях необходимо проведение исследования суставов и мышечной силы. Нормальный диапазон вибрации камертона на тыльной поверхности дистального межфалангового сустава большого пальца > 5 из 8 единиц у лиц в возрасте 21–40 лет, $> 4,5/8$ — в возрасте 41–60 лет, $> 4/8$ — в возрасте 61–71 года и $> 3,5/8$ — в возрасте 72–82 лет [30]. Пластырь-индикатор Neugorad применяют для обнаружения дисфункции потовых желез вследствие нарушения иннервации: потообразование кожи подошвенной части стопы оценивают по изменению цвета пластыря от голубого до розового. Пластырь содержит комплекс солей ангидрированного хлорида кобальта-II. Данная соль поглощает молекулы воды и при этом, как правило, меняет свой цвет с голубого на розовый. Если пластырь остается полностью или частично синим в течение 10 мин, результат считается патологическим [31].

Клиническая оценка ДССП должна быть стандартизирована путем применения валидизированных шкал для объективизации тяжести симптомов и степени нейропатического дефицита, таких как Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (MNSI) [32], Шкала оценки симптомов нейропатии (NSS) и Шкала нетрудоспособности вследствие нейропатического дефицита (NDS) [33], результаты использования которых оказались воспроизводимыми. Анализ анамнеза заболевания и неврологический осмотр необходимо проводить не реже 1 раза в год. Минимальные критерии для клинической диагностики нейропатии в соответствии с NSS и NDS включают: 1) умеренные признаки с наличием симптомов или без них, 2) легкие признаки с умеренными симптомами. Необходимо отметить, что наличие исключительно нейропатических симптомов при отсутствии дефицита не является достаточным критерием для диагностики ДССП. В связи с этим на ранних стадиях ДССП или болевой НТВ независимо от наличия минимального дефицита диагноз может быть поставлен при помощи более сложных тестов, таких как определение порогов температурной чувствительности или исследование биоптата кожи. Биопсия кожи стала широко использоваться для исследования чувствительных нервов малого калибра, в том числе соматических немиелинизированных вну-

триэпидермальных нервных волокон (ВЭНВ), кожных миелиновых нервных волокон, а также вегетативных нервных волокон при периферических нейропатиях и других состояниях [34, 35].

В соответствии с определением, адаптированным Международной ассоциацией по изучению боли [36], под периферической нейропатической болью у больных СД понимают «боль, являющуюся прямым следствием нарушений периферической соматосенсорной системы у лиц, страдающих СД» [5]. Интенсивность (тяжесть) нейропатической боли и ее динамику необходимо оценивать при помощи 11-балльной числовой шкалы (шкала Likert) или визуальной аналоговой шкалы. Различные методы скрининга (с проведением прикроватного тестирования или без него), такие как PainDetect, LANSS, NPQ, DN-4, ID-Pain, были разработаны для своевременного выявления нейропатической боли. В данных опросниках для дифференцирования нейропатической боли с другими видами хронической боли (например, ноцицептивной) используются словесные дескрипторы и описания характера болевой симптоматики [37].

При наличии у пациента с СД нижеперечисленных нарушений необходимо вначале исключить иную причину ДССП и провести для этого детальное неврологическое обследование. Для ДССП диабетического генеза не характерны: 1) выраженная асимметрия неврологического дефицита; 2) преобладание моторного дефицита, монойропатия, вовлечение черепных нервов; 3) быстрое прогрессирование нейропатических нарушений; 4) прогрессирование нейропатии, несмотря на оптимальный гликемический контроль; 5) локализация симптомов в области верхних конечностей; 6) семейный анамнез «недиабетической» нейропатии. Диагноз ДССП не может быть установлен на основании одного лишь осмотра пациента.

С точки зрения дифференциальной диагностики наиболее важными являются нейропатии, вызванные злоупотреблением алкоголем, уреимией, гипотиреозом, дефицитом витамина B_{12} , заболеваниями периферических артерий, злокачественными новообразованиями, воспалительными и инфекционными заболеваниями, а также нейротоксическими наркотическими средствами.

Микроскопические методы для морфологической оценки нейропатии тонких волокон

В настоящее время широкое применение для исследования чувствительных нервов малого калибра, в том числе ВЭНВ, кожных миелиновых нервных волокон, а также вегетативных нервных волокон периферической нервной системы и др. получила биопсия кожи. Для обработки тканей и оценки нервного волокна используют различные методики. В последнем руководстве по диагностике периферической нейропатии рекомендована биопсия кожи (участок в 3 мм)

дистальной части нижней конечности и количественная оценка линейной ПВЭНВ как минимум в 3 срезах толщиной 50 мкм из 1 биоптата, зафиксированных в 2 % растворе параформальдегид-лизина периодата или растворе Zamboni с проведением светлопольного иммуногистохимического анализа или реакции иммунофлуоресценции с 9,5 антителами к антигенам белка (PGP). Метод количественного определения ПВЭНВ оказался более чувствительным, чем исследование СРВ по сенсорным нервам и биопсия икроножных нервов для диагностики НТВ. Нормативная база данных была недавно опубликована [34, 35].

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) — неинвазивный метод, используемый для выявления утраты тонких нервных волокон в роговице, которая коррелирует с увеличением тяжести нейропатии и уменьшением ВЭНВ у больных СД [38, 39]. Новый метод позволяет картировать в реальном времени 3,2 мм², с анализом 64 теоретически неперекрывающихся изображений в 400 мкм² [40].

Лечение диабетической нейропатии, основанное на патогенетических концепциях

Терапевтические подходы при ДССП опираются на основные известные патофизиологические механизмы поражения периферических нервов при диабете. Сегодня в большинстве стран для использования лицензированы только 3 препарата: α -липоевая кислота, бенфотиамин и актовегин.

Бенфотиамин

Бенфотиамин, жирорастворимый дериват тиамина, при экспериментальном СД блокирует 3 основных биохимических пути метаболизма, играющих важную роль в патогенезе ангиопатии, обусловленной гипергликемией (биосинтез гексозамина и образование конечных продуктов гликозилирования и путь метаболизма диацилглицерола (DAG)-белка PKC) путем активации транскетолазы в сетчатке, а также предотвращает диабетическую ретинопатию. Концентрация тиамина в плазме уменьшается на 76 % у пациентов с СД 1-го типа и на 75 % при СД 2-го типа, что связано с 24-кратным (1-й тип) и 16-кратным (2-й тип) увеличением клиренса тиамина. В исследовании BENDIP отмечена тенденция к улучшению симптомов нейропатии через 6 нед приема бенфотиамина по 300 мг 2 раза в день. Необходимо проведение долгосрочных исследований для подтверждения этого наблюдения.

α -липоевая кислота (ALA)

По данным метаанализа, у 1258 больных через 3 нед инфузионной терапии α -липоевой кислотой (в/в 600 мг/сут) выраженность нейропатических симптомов и дефицита существенно снижалась. В исследовании SYDNEY-2 показано, что пероральный прием 600 мг α -липоевой кислоты 1 раз в день в течение 5 нед сни-

жает тяжесть основных симптомов ДССП, включая боль, парестезии и онемение. В мультицентровом рандомизированном двойном слепом исследовании параллельных групп (NATHAN-1), продолжавшемся 4 года и включавшем 460 больных СД с I и II стадиями ДССП, участники были рандомизированы на группу перорального приема α -липоевой кислоты (ALA) по 600 мг 1 раз в день ($n = 233$) и группу плацебо ($n = 227$). В результате через 4 года улучшились показатели по Шкале нейропатических нарушений (Neuropathy Impairment Score — NIS), однако улучшения показателя СРВ не отмечалось. Препарат хорошо переносился больными в течение всего периода наблюдения. Анализ эффективности (клинически значимое улучшение и улучшение показателей по шкале NIS и NIS для нижних конечностей (NIS—LL) по крайней мере на 2 балла) показал, что число пациентов, ответивших на лечение, было значительно выше, а число больных с продолжающимся прогрессированием заболевания достоверно ниже в группе ALA по сравнению с группой плацебо по шкалам NIS ($p = 0,013$) и NIS—LL ($p = 0,025$). В клинических и постмаркетинговых исследованиях отмечена безопасность препарата.

Актовегин

Актовегин — депротеинизированный гемодериват крови телят, получаемый методом ультрафильтрации, состоит из низкомолекулярных соединений до 5000 Да. В исследованиях *in vitro* на свежевыделенных первичных нейронах крыс доказано, что актовегин увеличивает число нервных клеток и общее число синаптических связей, подавляет апоптоз (определяемый по активности каспазы-3), а также уменьшает оксидативный стресс в нейронах, оцениваемый по концентрации активных форм кислорода (Elmlinger et al., неопубликованные данные). При назначении актовегина модельным крысам с диабетом, индуцированным стрептозоцином (STZ-диабет) значительно улучшались показатели СРВ по сенсорным волокнам и ВЭНВ. Более того, актовегин значимо снижал апоптоз клеток седалищного нерва крыс с STZ-диабетом, о чем судили по концентрации поли-(АДФ-рибозы) (Dieckmann, неопубликованные данные). Таким образом, актовегин улучшает течение экспериментальной ДН, в том числе, вероятно, путем влияния на антиапоптотические механизмы с участием поли-(АДФ-рибозы), что дает основание для возможного включения препарата в состав комплексной терапии заболевания у людей. Эффективность и безопасность применения актовегина у больных с ДССП недавно были показаны в многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 567 пациентов с СД 2-го типа. Пациентам 1-й группы проводили курс, включающий 20 в/в инфузий актовегина (2000 мг/сут), с последующим назначением актовегина по 3 таблетки в день (1800 мг/сут) в течение 140 дней. Во 2-й группе по той же схеме в/в вводили плацебо и далее по 3 раза в день назначали перорально плацебо. Для анализа использо-

вались показатели Общей оценки симптомов (Total Symptom Score — TSS) для нижних конечностей и измерение ПВЧ на 5 участках стопы. Результаты оценивали путем сравнения средних значений в каждой группе в течение испытательного срока. При первичном анализе показатель TSS был значительно ниже в группе больных, получавших лечение актовегином, по сравнению с группой плацебо ($p = 0,0003$). В то же время повышение ПВЧ по сравнению с исходным уровнем чаще отмечалось после назначения актовегина, чем в группе плацебо ($p = 0,017$), однако статистической значимости при окончательной оценке средних значений не выявлено ($p = 0,084$). Из вторичных конечных точек оценки сенсорных функций показатели NIS—LL значительно улучшались у получавших актовегин по сравнению с группой плацебо, так же как и качество жизни (оценка по опроснику SF-36). Не было выявлено различий в частоте побочных эффектов между группами, что подтверждает благоприятный профиль безопасности препарата.

Лечение боли при диабетической нейропатии

В клинических исследованиях относительный эффект активной терапии выше, чем в контроле, и, как правило, выражается в виде снижения относительного риска или вероятности успешного исхода. Однако для оценки степени терапевтического воздействия (например, на боль), которую можно учитывать в клинической практике, целесообразно использовать простые критерии, помогающие врачу выбрать подходящий препарат для лечения конкретного пациента. К таким критериям относят определение «индекса нуждающихся в лечении» (NNT), т. е. числа больных, требующих индивидуального лечения с оценкой клинически значимого эффекта или побочных эффектов в каждом конкретном случае. Данный критерий отображается в виде обратного снижения абсолютного риска, т. е. разницы между долями событий в контрольной группе (КГ) и группе лечения (ГЛ): $NNT = 1 / (КГ - ГЛ)$. При этом 95 % доверительный интервал (ДИ) NNT может быть получен исходя из обратного значения 95 % ДИ для снижения абсолютного риска. NNT и NNH (индекс потенциального вреда, см. ниже) для отдельных препаратов, используемых для лечения болевой формы ДН, приведены в таблице. Как правило, препараты с NNT, превышающим 6 баллов при уменьшении боли на > 50 %, рассматривают как средства с ограниченной эффективностью. Тем не менее некоторые авторы предупреждают, что оценка общего NNT может иметь ограниченное клиническое значение в связи с неоднородностью результатов [41].

Трициклические антидепрессанты

Психотропные препараты, среди которых действие трициклических антидепрессантов (ТЦА) наиболее хорошо изучено, являются важной составляющей в лече-

нии хронических болевых синдромов на протяжении последних 30 лет. Предполагаемые анальгетические механизмы антидепрессантов включают ингибирование норадреналина и/или обратного захвата серотонина в синапсах центральных нисходящих путей болевого контроля и антагонизм с рецепторами N-метил D-аспартата, опосредующими гипералгезию и аллодинию. Имипрамин, амитриптилин, кломипрамин ингибируют обратный захват норадреналина и серотонина, а дезипрамин является относительно селективным ингибитором захвата норадреналина. NNT (ДИ) для уменьшения боли на > 50 % на фоне приема ТЦА при болевой нейропатии составляет 2,1 (1,9–2,6). Пациентов с нейропатической болью при NNH равном 16 (11–26) исключают из исследований вследствие нежелательных побочных явлений [42].

Самые частые побочные эффекты ТЦА включают утомляемость и сухость во рту. Начальная доза составляет 25 мг (10 мг для ослабленных больных) в сутки, однократно, за час до сна. Дозу повышают по 25 мг в неделю до достижения анальгетического эффекта или возникновения неблагоприятных явлений. Максимальная доза, как правило, составляет 150 мг/сут.

ТЦА следует применять с осторожностью у пациентов с ортостатической гипотензией. Препараты противопоказаны больным с нестабильной стенокардией, недавно перенесенным (< 6 мес) инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, желудочковой аритмией в анамнезе, а также при тяжелом нарушении внутрисердечной проводимости и синдроме удлиненного интервала Q—T. Их использование ограничено относительно высокой частотой неблагоприятных явлений и рядом противопоказаний, в связи с чем в настоящее время остается актуальным поиск препаратов, равных по эффективности ТЦА, но обладающих менее выраженными побочными эффектами.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

Вследствие относительно высокой частоты неблагоприятных эффектов и наличия противопоказаний к применению ТЦА обсуждалась возможность альтернативного использования СИОЗС в анальгетической терапии. СИОЗС специфично ингибируют пресинаптический обратный захват серотонина, но не влияют на захват норадреналина и в отличие от ТЦА не блокируют постсинаптические рецепторы, а также не обладают хинидиноподобным мембраностабилизирующим эффектом. Тем не менее эффективность лечения нейропатической боли флуоксетином, пароксетином, циталопрамом и эсциталопрамом оказалась незначительной. NNT (ДИ) для уменьшения боли при болевых нейропатиях на > 50 % в случае приема СИОЗС составил 6,8 (3,9–27) [42]. В связи с данными об ограниченной эффективности СИОЗС при лечении нейропатической боли это показание к применению не зарегистрировано.

Возможности терапии болевой диабетической нейропатии

Подход	Препарат/метод	Суточная доза	Примечания/данные	Число больных, нуждающихся в лечении
Оптимальный контроль диабета	Изменение образа жизни, пероральные противодиабетические препараты, инсулин	Индивидуальная адаптация	Целевое значение: HbA1c < 6,5%	—
Патогенетическая терапия	α -липоевая кислота (тиоктовая кислота) [§]	600 мг в/в инфузии 1200–1800 мг перорально	Длительность: 3 нед Благоприятный профиль безопасности	6,3* 2,8–4,2*
Симптоматическое лечение	Трициклические антидепрессанты			
	Амитриптилин	(10-)25–150 мг	NNMH: 15	2,1
	Дезипрамин	(10-)25–150 мг	NNMH: 24	2,2/3,2
	Имипрамин	(10-)25–150 мг	CRR	1,3/2,4/3,0
	Кломипрамин	(10-)25–150 мг	NNMH: 8,7	2,1
	Нортриптилин	(10-)25–150 мг	плюс Флуфеназин	1,2**
	SNRI			
	Дулоксетин+	60–120 мг	NNT 120 мг, 60 мг	5,3; 4,9
	Антиконвульсанты			
	Прегабалин+	300–600 мг	NNT 600 мг, 300 мг	5,9; 4,2
	Габапентин (Габагамма)	900–3600 мг	Неопубликованные данные	6,4
	Слабые опиоиды			
	Трамадол	50–400 мг	NNMH: 7.8	3,1/4,3
	Местное лечение			
	Капсаицин (0,025%) крем	4 раза в день местно	Макс. длительность: 6–8 нед	5,7
Боль, резистентная к стандартной фармакотерапии	Сильные опиоиды			
	Оксикадон		Дополнительное лечение	2,6
Немедикаментозное лечение	Прямое физическое воздействие			
	Электростимуляция спинного мозга		Инвазивный метод, требующий привлечения специалиста	
	TENS, MFEMS		Непродолжительные РКИ, ПЭ нет	
	Акупунктура		Неконтролируемые исследования	
	Психологическая помощь			

Примечание. § доступны лишь в некоторых странах; + лицензированы в США и Евросоюзе; * $\geq 50,0\%$ уменьшение симптома через 3–5 нед; **комбинация с флуфеназином; CRR — дозозависимый эффект; NNMH — число больных, нуждающихся в лечении по основному заболеванию; TENS — чрескожная электростимуляция нерва; MFEMS — среднечастотная внешняя стимуляция мышц; электростимуляция спинного мозга (ESCS); ПЭ — побочные эффекты.

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)

Поскольку СИОЗС, как было показано выше, менее эффективны по сравнению с ТЦА, в последнее время больший интерес представляют антидепрессанты, обладающие эффектом двойного селективного ингибирования серотонина и норадреналина, такие как дулоксетин и венлафаксин. Эффективность и безопасность дулоксетина была оценена в 3 контролируемых исследованиях с использованием дозы 60 и 120 мг/сут в течение более 12 нед [43]. Во всех 3 исследованиях средняя 24-часовая интенсивность боли значительно уменьшилась у пациентов, принимавших как 60, так и 120 мг/сут, по сравнению с получавшими плацебо. Различия между лекарственным препаратом и плацебо становилось статистически значимым после первой недели лечения. Эффективность лечения (уменьшение боли более чем на 50 %) составила 48,2 % при дозе 120 мг/сут, 47,2 % при дозе 60 мг/сут (лишь 27,9 % в группе плацебо). Таким образом, NNT составил 4,9 (95 % ДИ 3,6–7,6) при дозе 120 мг/сут и 5,3 (3,8–8,3) при дозе 60 мг/сут. Предиктором эффективности дулоксетина при диабетической периферической нейропатической боли считают в первую очередь тяжесть болевого синдрома, а не вариабельность течения диабета или нейропатии. Пациенты с высокой интенсивностью болевых проявлений склонны лучше отвечать на лечение, чем с более низким уровнем боли [44]. Наиболее частые побочные эффекты дулоксетина (60/120 мг/сут) включают тошноту (16,7/27,4 %), сонливость (20,2/28,3 %), головокружение (9,6/23 %), запоры (14,9/10,6 %), сухость во рту (7,1/15 %) и снижение аппетита (2,6/12,4 %). В большинстве случаев они умеренно выражены и носят транзиторный характер. Для снижения побочных эффектов рекомендуют начинать лечение с дозы 30 мг/сут в течение 5–7 дней. В отличие от ТЦА и некоторых антиконвульсантов дулоксетин не вызывает увеличения массы тела [45], однако возможно незначительное повышение гликемии натощак [46].

В 6-недельном исследовании 244 пациентов эффективность анальгетической терапии составила 56 %, 39 % и 34 % в группах, получавших лечение венлафаксином в дозе 150–225 мг, 75 мг и плацебо соответственно. Поскольку пациенты с депрессивными расстройствами были исключены из исследования, эффективность венлафаксина (150–225 мг) была объяснена анальгезирующим, а не антидепрессивным действием. Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями были утомляемость и тошнота [47]. Из группы ИОЗСН для лечения болевой формы ДН зарегистрирован дулоксетин.

Антиконвульсанты.

Модуляторы кальциевых каналов (α_2 - δ -лиганды)

Габапентин (Габагамма) — антиконвульсант, структурно связанный с γ -аминомасляной кислотой

(ГАМК) — нейромедиатором, участвующим в передаче и модуляции болевых импульсов. Точные механизмы действия этого лекарственного средства при нейропатической боли остаются до конца не ясны. Среди прочих описаны механизм взаимодействия с системой переноса L-аминокислот и образование высокоаффинных соединений с α_2 - δ -субъединицей вольтажзависимых кальциевых каналов. В 8-недельном мультицентровом исследовании эскалации дозы, включавшем 165 пациентов, страдающих СД с болевой формой нейропатии, у 60 % больных на фоне приема габапентина (доза 3600 мг/сут, достигнутая у 67 % пациентов) отмечалось по меньшей мере умеренное снижение болевой симптоматики (для сравнения: 33 % больных в группе плацебо). Головокружение и сонливость были самыми частыми нежелательными эффектами, наблюдавшимися приблизительно у 23 % пациентов [48]. NNT (ДИ) для снижения интенсивности боли на > 50 % при приеме габапентина для купирования болевой формы нейропатии составил 6,4 (4,3–12) [42]. С учетом относительно высокого NNT и противоречивых сообщений об отсутствии эффективности в пока еще не опубликованных исследованиях [49] точный уровень доказательности положительного действия габапентина при болевой форме ДССП невысок.

Прегабалин — более специфичный лиганд α_2 - δ -субъединицы с 6-кратно более высокой аффинностью связей, чем у габапентина. Эффективность и безопасность прегабалина оценены в сводном анализе 6 исследований, проводимых на протяжении более 5–11 нед с участием 1346 пациентов с СД и болевой формой нейропатии. Эффективность, определенная по снижению интенсивности боли на > 50 %, составляла 46 % (при дозе 600 мг/сут), 39 % (при дозе 300 мг/сут), 27 % (при дозе 150 мг/сут) и 22 % (в группе плацебо). NNT составил 4,2, 5,9 и 20,0 соответственно. Самыми частыми побочными эффектами при дозе 150–600 мг/сут были: головокружение (22,0 %), сонливость (12,1 %), периферические отеки (10,0 %), головная боль (7,2 %) и увеличение массы тела (5,4 %) [50]. Доказательствами, подтверждающими большую эффективность препарата при лечении болевой формы ДН, считают более стабильную анальгезию и значительно более простой процесс титрования дозы прегабалина по сравнению с габапентином.

Местное лечение

Местное применение капсаицина

Капсаицин (транс-8-метил-N-ваниллил-6-нонинамид) является алкалоидом и самым острым компонентом красного перца. Препарат вызывает локальную гиперемию и химически обусловленную болевую реакцию, вследствие чего происходят истощение в периферических тканях запасов субстанции

Р и уменьшение нейрогенной трансудации плазмы. Субстанция Р присутствует в афферентных нейронах, иннервирующих кожу (главным образом в полиморфных болевых рецепторах), и считается основным нейромедиатором болевых импульсов, как в периферической, так и в центральной нервной системе. В ряде исследований показано значительное снижение болевого компонента и улучшение качества жизни у пациентов с СД и болевой формой нейропатии после 8 нед локальной терапии кремом с 0,075 % содержанием капсаицина [51]. Результаты исследования были оценены весьма критически в связи с тем, что двойной слепой дизайн невозможен при местном применении капсаицина из-за транзиторной локальной гипералгезии (в более половины случаев описано умеренное чувство жжения), которая является характерным нежелательным признаком. Курс лечения составляет максимум 8 нед, так как в течение этого периода у больных СД не отмечалось развития побочных эффектов в отношении сенсорной функции (с учетом механизма действия препарата). Пластырь с 8 % содержанием капсаицина (Qutenza), используемый при постгерпетической невралгии [52], противопоказан при болевой форме ДН из-за десенсибилизации ноцицептивных сенсорных нервных окончаний, что теоретически может увеличить риск развития язвенных поражений и диабетической стопы.

Местное применение лидокаина (пластырь)

Применение пластыря с 5 % содержанием лидокаина (Lidoderm), обладающего локальным периферическим анальгезирующим эффектом, приводило к уменьшению болевой симптоматики и тактильной аллодинии при минимальном риске системных нежелательных влияний и лекарственного взаимодействия у больных с постгерпетической невралгией [53]. В настоящее время проводятся контролируемые клинические исследования эффективности препарата у больных с ДССП.

Ботулотоксин типа А

Недавние экспериментальные данные позволяют предполагать, что ботулотоксин типа А (БТА) может не только ингибировать выброс ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах, но также модулировать его активность и, таким образом, снижать интенсивность нейропатической боли. В проведенном пилотном исследовании было показано, что 12 однократных внутрикожных инъекций БТА приводят к уменьшению диабетической нейропатической боли на период более 4–12 нед, а также временно улучшают качество сна [54]. Необходимо проведение крупномасштабных исследований для подтверждения этих данных.

Опиоиды

Действие трамадола основано на непосредственном влиянии через опиоидные рецепторы и косвенном че-

рез моноаминергические рецепторные системы. Поскольку развитие толерантности и зависимости при долгосрочном применении препарата происходит довольно редко, а склонность к злоупотреблению данным лекарственным средством невелика, его можно считать альтернативой сильнодействующим опиоидам при лечении нейропатической боли [55]. Одним из возможных механизмов анальгетического эффекта трамадола считают гиперполяризацию постсинаптических нейронов через постсинаптические опиоидные рецепторы. В качестве альтернативы обсуждают снижение центральной гипервозбудимости вследствие моноаминергического или сочетания моноаминергического и опиоидного эффектов препарата.

Высоко интенсивные боли требуют назначения сильнодействующих опиоидов, таких как оксикадон. Несмотря на имеющиеся данные об успешном применении комбинированной терапии, ее следует использовать лишь при недостаточной эффективности монотерапии. В ряде дополнительных исследований продемонстрированы значительное уменьшение болевой симптоматики и улучшение качества жизни после лечения с применением систем, обеспечивающих контролируемое высвобождение оксикадона в качестве чистого селективного μ -агониста у пациентов с болевой формой ДССП и недостаточной анальгезией на фоне стандартного лечения антидепрессантами и антиконвульсантами [56, 57]. Нежелательные явления были прогнозируемо частыми и типичными для опиоидов. В перекрестном исследовании проведена оценка максимально переносимых доз при комбинированной терапии габапентином и морфином по сравнению с монотерапией каждым из лекарственных средств. При комбинированном применении данный показатель был значительно ниже, а эффективность анальгезии выше, чем при монотерапии, что позволяет предположить дополнительные взаимодействия между этими двумя препаратами [57]. На основании результатов данных исследований предложено внести опиоиды в перечень лекарственных средств, разрешенных для лечения болевой формы ДССП при условии осторожного выбора пациентов с рефрактерным течением заболевания на фоне стандартной терапии, а также обеспечения регулярного контроля, адекватного титрования дозы и своевременной коррекции возможных трудностей, характерных для лечения опиоидами (склонность к неправильному употреблению обезболивающих препаратов, привыкание, опиоидиндуцированная гипералгезия). В последних рекомендациях по лечению болевой формы ДССП подчеркивается важность наличия клинического опыта при оценке степени риска и ведении таких больных с целью максимально безопасного и эффективного назначения данной группы лекарственных средств [58]. Использование агонистов опиоидных рецепторов для лечения болевой формы ДССП возможно исключительно у па-

циентов с недостаточной эффективностью или плохой переносимостью препаратов первой линии.

Тапентадол — новейший анальгетик центрального типа с двойным механизмом действия. Препарат является агонистом μ -опиоидных рецепторов и ингибитором обратного захвата норадреналина. В настоящее время проводится III фаза плацебоконтролируемых клинических испытаний с рандомизированной отменной тапентодола, призванных оценить эффективность и безопасность пролонгированной формы препарата при лечении болевой формы диабетической ДССП. Пациенты, у которых к концу открытой фазы титрования препарата (3 нед) было отмечено снижение интенсивности болевого синдрома не менее чем на 1 балл, были затем случайным образом разделены на 2 группы.

В 1-й группе больные в течение 12 нед получали плацебо, а пациенты 2-й группы — оптимальную дозу препарата. По сравнению с плацебо тапентадол пролонгированного действия (ER) в дозе 100–250 мг обладал хорошей переносимостью и достоверно отличался в отношении поддержания достигнутого анальгетического эффекта. В настоящее время проводятся дальнейшие исследования для подтверждения этих данных.

Анальгетическая монотерапия при болевой форме диабетической ДССП эффективна примерно в 50 % случаев. В связи с этим больным с недостаточным ответом на лечение или с плохой переносимостью высоких доз препарата из-за побочных проявлений показано проведение комбинированной терапии. В ходе недавнего исследования было показано, что комбинация нортриптилина и габапентина в максимально переносимой дозе была более эффективна по сравнению с монотерапией данными препаратами, несмотря на более низкую максимальную переносимую дозу в первом случае [59]. К адекватным анальгетическим комбинациям препаратов относят сочетание антидепрессантов с антиконвульсантами, а также препаратов каждой из этих групп с опиоидами. В некоторых случаях может потребоваться тройная комбинация перечисленных классов лекарственных средств.

С учетом вышеприведенных данных необходимо отметить, что несмотря на введение в клиническую практику в последнее время нескольких новых анальгетических препаратов, медикаментозное лечение хронической болевой ДН остается серьезной проблемой. По-прежнему главным вопросом при выборе терапии является индивидуальная переносимость. Контролируемые исследования по изучению продолжительного анальгетического эффекта путем прямого сравнения эффективности отдельных препаратов не предоставили достаточной информации, и только в отдельных испытаниях использовались схемы комбинированной терапии. Тем не менее важно отметить, что применение последних или добавление нового

лекарственного средства к уже проводимому лечению может способствовать повышению эффективности анальгезии.

Нефармакологическое лечение болевой формы нейропатии

Учитывая неудовлетворенность возможностями медикаментозной терапии при болевой форме ДН, не следует забывать о нефармакологических методах лечения. Наряду с созданием новых фармакологических препаратов немаловажное значение имеет и разработка эффективных нелекарственных подходов к лечению. В недавнем системном обзоре оценивали данные достоверных клинических исследований и метаанализа в отношении дополнительных и альтернативных методов лечения, используемых при нейропатической и невралгической боли. В настоящее время опубликованы сведения в отношении следующих дополнительных и альтернативных методов лечения: иглоукалывание, электростимуляция, растительные лекарственные средства, магниты, пищевые добавки, гештальт-терапия и другие методы с использованием духовных практик. На их основании можно сделать вывод о том, что эффективность большинства методик нетрадиционной и альтернативной медицины, применяемых для облегчения нейропатической или невралгической боли, недостаточно убедительна. В отношении использования экстракта гашиша, магнитотерапии, карнитина и электростимуляции данные могут быть расценены как обнадеживающие, что оправдывает проведение дальнейших исследований [60].

Психологическая помощь

Не следует недооценивать психологический компонент боли. Необходимо объяснить пациенту, что даже сильная боль может стихнуть. Это особенно важно при плохо контролируемом течении острой болевой нейропатией или в тех случаях, когда интенсивная инсулинотерапия приводит к нарастанию болевых проявлений. Таким образом, эмпатический подход, направленный на демонстрацию беспокойства и тревоги за состояние пациентов с нейропатической болью, важен для их успешного ведения [61].

Способы прямого физического воздействия

Артериовенозное шунтирование может приводить к повышению температуры пораженной стопы. Погружение ноги в холодную воду уменьшает поток крови через шунт и может снижать болевые ощущения. С целью уменьшения аллодинии можно рекомендовать ношение шелковой пижамы, а также использование ортопедических кроватей. Пациентам, которые описывают болевые симптомы, как «ощущение ходьбы по гальке», будет полезно ношение удобной ортопедической обуви [61].

Пожилые пациенты с СД 2-го типа часто страдают вследствие выраженных нарушений осанки и походки,

а также повышенного риска падений. У больных СД 2-го типа в возрасте 50–75 лет после 6-недельной программы постуральных тренировок наблюдались значительное нарастание силы в нижних конечностях, увеличение скорости реакции, уменьшение неустойчивости и, следовательно, уменьшение риска падений [62].

Акупунктура

В 10-недельном неконтролируемом исследовании пациентам с СД, получавшим стандартную анальгетическую терапию, были проведены 6 курсов традиционной китайской акупунктуры, после которой 77 % из них отметили выраженное уменьшение интенсивности боли. Ни в одном случае не было зарегистрировано побочных эффектов. Во время последующих 18–52 нед 67 % больных смогли полностью отказаться или значительно сократить анальгетическую терапию, и только в 24 % случаях потребовалось продолжение лечения иглоукалыванием [63]. Для подтверждения полученных данных необходимо проведение контролируемого исследования с использованием иглы-плацебо.

Электростимуляция

Чрескожная электростимуляция нерва (TENS) влияет на афферентную нейрональную трансмиссию и скорость проведения, повышает порог ноцицептивного флексорного рефлекса и изменяет соматосенсорные вызванные потенциалы. В ходе 4-недельного исследования пациентам проводили TENS на область нижних конечностей ежедневно в течение 30 мин. Уменьшение боли отмечено у 83 % больных по сравнению с 38 % в группе симуляции лечения. У больных с незначительным ответом на терапию amitriptylinom, получавших лечение TENS в течение 12 нед, уменьшение болевой симптоматики было более значительным по сравнению с пациентами в группе симуляции лечения. Таким образом, для более эффективной анальгезии TENS можно использовать в качестве дополнительной методики в комбинации с медикаментозным лечением [64].

В рандомизированном контролируемом исследовании метод среднечастотной наружной стимуляции мышц (MFEMS) показал лучший эффект в отношении нейропатических симптомов по сравнению с TENS после 1 нед лечения [65]. Долгосрочные контролируемые исследования эффективности данного метода не проводились. После 10 сеансов частотно-модулированной электромагнитной стимуляции нерва (FREMS), применявшейся на протяжении более 3 нед, отмечалось значительное снижение болевых ощущений по сравнению с плацебо-стимуляцией [66]. В настоящее время

продолжаются крупномасштабные мультицентровые исследования данной методики.

При болевой ДН, устойчивой к медикаментозному лечению, электростимуляция спинного мозга (ESCS) электродами, имплантированными между Th9 и Th11 сегментами спинного мозга, приводила к уменьшению боли более чем на 50 % у 8 из 10 пациентов. Кроме того, отмечено значительное увеличение устойчивости к нагрузкам. При применении ESCS наблюдались следующие осложнения: 2 случая поверхностной раневой инфекции, 2 случая миграции электрода и «позднее исчезновение эффекта» у 1 пациента спустя 4 мес при хорошем первоначальном результате [67]. Этот инвазивный метод лечения следует рассматривать как резервный (показан только для пациентов, не отвечающих на медикаментозное лечение).

Хирургическая декомпрессия

В качестве альтернативного метода лечения пациентов с симптоматической ДССП была предложена хирургическая декомпрессия нерва в месте анатомического сужения. Предполагалось, что декомпрессия периферического нерва станет методом лечения пациентов с нейропатией, имеющих доказанную компрессию в месте уточненного анатомического сужения [68]. Однако ни одно исследование данной методики, по данным обзора Кокрановского регистра, не было рандомизировано и ни в одном из них не указаны критерии диагностики ДССП. Кроме признака Тинеля, для диагностики компрессионных нейропатий не использовано никаких других клинических или электромиографических критериев, доказывающих наличие компрессионной нейропатии [69]. На основании доступных современных данных эффективность данного альтернативного лечения следует считать недоказанной (уровень U). Для оценки значимости данного метода необходимы проспективные рандомизированные контролируемые исследования с использованием стандартных способов диагностики и оценки полученных результатов [70].

Конфликт интересов

Автор получил гонорары за чтение лекций и консультативную деятельность от Meda, Lilly, Pfizer, Grunenthal, UCB, Nycomed, Eisai, NovoNordisk, Worwag, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Mundipharma.

Примечание

Часть данного обзора была ранее опубликована: Ziegler D. Painful diabetic neuropathy. Advantage of novel drugs over old drugs? Diabetes Care 2009; V. 32 Suppl 2: S. 414–419.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988;11:592–7.
2. Thomas P.K. Metabolic neuropathy. *J Roy CollPhysLond* 1973;7:154.
3. Sima A.A.F., Thomas P.K., Ishii D., Vinik A. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 1997;40:B74–7.
4. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds.). *Textbook of diabetic neuropathy*. Stuttgart / New York: Thieme, 2003;64–82.
5. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J., Freeman R., Horowitz M., Kempner P., Lauria G., Malik R.A., Spallone V., Vinik A., Bernardi L., Valensi P. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *DiabetesCare* 2010;33:2285–93.
6. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008;31:464–9.
7. Resnick H.E., Vinik A.I., Schwartz A.V. et al. Independent effects of peripheral nerve dysfunction on lower-extremity physical function in old age. The women's health and aging study. *Diabetes Care* 2000;23:1642–7.
8. Resnick H.E., Stansberry K.B., Harris T.B., Tirivedi M., Smith K., Morgan P., Vinik A.I. Diabetes, peripheral neuropathy, and old age disability. *Muscle Nerve* 2002;25:43–50.
9. Strotmeyer E.S., de Rekeneire N., Schwartz A.V. et al. The relationship of reduced peripheral nerve function and diabetes with physical performance in older white and black adults: the health, aging, and body composition (Health ABC) study. *DiabetesCare* 2008;31:1767–72.
10. Strotmeyer E.S., de Rekeneire N., Schwartz A.V. et al. Health ABC study. Sensory and motor peripheral nerve function and lower — extremity quadriceps strength: the health, aging and body composition study. *J Am GeriatrSoc* 2009;57:2004–10.
11. Resnick H.E., Vinik A.I., Heimovitz H.K., Brancati F.L., Guralnik J.M. Age 85+ years accelerates large-fiber peripheral nerve dysfunction and diabetes contributes even in the oldest-old: the women's health and aging study. *J Gerontol A BiolSci Med Sci* 2001;56:M25–31.
12. Forsblom C.M., Sane T., Groop P.H. et al. Risk factors for mortality in Type II (non-insulin-dependent) diabetes: evidence of a role for neuropathy and a protective effect of HLA-DR4. *Diabetologia* 1998;41:253–62.
13. Coppini D.V., Bowtell P.A., Weng C., Young P.J., Sonksen P.H. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients — a survival analysis using an accelerated failure time model. *J ClinEpidemiol* 2000;53:519–23.
14. Abbott C.A., Vileikyte L., Williamson S., Carrington A.L., Boulton A.J.M. Multi-center study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1998;21:1071–5.
15. Young L.H., Wackers F.J., Chyun D.A. et al. DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–55.
16. Calles-Escandon J., Lovato L.C., Simons-Morton D.G. et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:721–7.
17. Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res ClinPract* 2000;47:123–8.
18. Daousi C., Benbow S.J., Woodward A., MacFarlane I.A. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population. *Diabet Med* 2006;23:1021–4.
19. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1518–22.
20. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, pre-diabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *PainMed* 2009;10:393–400.
21. Ziegler D., Rathmann W., Meisinger C., Dickhaus T., Mielck A. KORA Study Group. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA myocardial infarction registry. *Eur J Pain* 2009;31:464–9.
22. Boulton A.J.M., Scarpello J.H.B., Armstrong W.D., Ward J.D. The natural history of painful diabetic neuropathy — a 4-year study. *Postgrad Med J* 1983;59:556–9.
23. Young R.J., Ewing D.J., Clarke B.F. Chronic and remitting painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11:34–40.
24. Benbow S.J., Chan A.W., Bowsher D., MacFarlane I.A., Williams G. A prospective study of painful symptoms, small-fibre function and peripheral vascular disease in chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1993;11:17–21.
25. Tomlinson D.R., Gardiner N.J. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:36–45.
26. Cameron N.E., Cotter M.A. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. *Curr Drug Targets* 2008;9:60–7.
27. Paisley A.N., Abbott C.A., van Schie C.H., Boulton A.J. A comparison of the neuropen against standard quantitative sensory-threshold measures for assessing peripheral nerve function. *Diabet Med* 2002;19:400–5.
28. Ziegler D., Siekierka-Kleiser E., Meyer B., Schweers M. Validation of a novel screening device (NeuroQuick) for quantitative assessment of small nerve fiber dysfunction as an early feature of diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1169–74.
29. Viswanathan V., Snehalatha C., Seena R., Ramachandran A. Early recognition of diabetic neuropathy: evaluation of a simple outpatient procedure using thermal perception. *Postgrad Med J* 2002;78:541–2.
30. Martina I.S., van Koningsveld R., Schmitz P.I., van der Meche F.G., van Doorn P.A. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 1998;65:743–7.
31. Papanas N., Papatheodorou K., Christakidis D. et al. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *ExpClinEndocrinol Diabetes* 2005;113:195–8.
32. Feldman E.L., Stevens M.J., Thomas P.K., Brown M.B., Canal N., Greene D.A. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281–9.
33. Young M.J., Boulton A.J.M., Macleod A.F., Williams D.R.R., Sonksen P.H. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150–4.
34. Lauria G., Hsieh S.T., Johansson O. et al.

- European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;17:903–12.
31. Lauria G., Bakkers M., Schmitz C. et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J PeripherNervSyst* 2010;15:202–7.
 32. Treede R.D., Jensen T.S., Campbell J.N. et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630–5.
 33. Bennett M.I., Attal N., Backonja M.M. et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127:199–203.
 34. Quattrini C., Tavakoli M., Jeziorska M. et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes* 2007;56:2148–54.
 35. Tavakoli M., Quattrini C., Abbott C. et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:1792–7.
 36. Zhivov A., Blum M., Guthoff R., Stachs O. Real-time mapping of the subepithelial nerve plexus by in vivo confocal laser scanning microscopy. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1133–5.
 37. Edelsberg J., Oster G. Summary measures of number needed to treat: how much clinical guidance do they provide in neuropathic pain? *Eur J Pain* 2009;13:11–6.
 38. Finnerup N.B., Sindrup S.H., Jensen T.S. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150:573–81.
 39. Kajdasz D.K., Iyengar S., Desai S.D. 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. *ClinTher* 2007;29:2536–46.
 40. Ziegler D., Pritchett Y.L., Wang F. et al. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2007;30: 664–9.
 41. Gaynor P., McCarberg B., Zheng W., Shoemaker S., Duenas H. Weight change with long-term duloxetine use in chronic painful conditions: an analysis of 16 clinical studies. *Int J ClinPract* 2011;65:341–9.
 - Hardy T., Sachson R., Shen S., Armbruster M., Boulton A.J.M. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care* 2007;30:21 6.
 - Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a doubleblind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110:697–706.
 42. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:1831–6.
 43. Landefeld C.S., Steinman M.A. The Neurontin legacy--marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med* 2009;360:103–6.
 44. Freeman R., Durso-Decruz E., Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31:1448–54.
 45. Mason L., Moore R.A., Derry S., Edwards J.E., McQuay H.J. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 2004; 328:991–5.
 46. Backonja M., Wallace M.S., Blonsky E.R. et al. NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008; 7:1106Efficacy and safety of lacosamide12.
 47. Davies P.S., Galer B.S. Review of lidocaine patch 5 % studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs* 2004;64:937Efficacy and safety of lacosamide 47.
 48. Yuan R.Y., Sheu J.J., Yu J.M. et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473–8.
 49. Harati Y., Gooch C., Swenson M. et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842–6.
 50. Watson C.P., Moulin D., Watt-Watson J., Gordon A., Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105: [96] 71–8.
 51. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., Holden R.R., Weaver D.F., Houlden R.L. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 31:1324–34.
 52. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo ClinProc* 2010; 85(Suppl 3):S3–14.
 53. Gilron I., Bailey J.M., Tu D., Holden R.R., Jackson A.C., Houlden R.L. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252–61.
 54. Pittler M.H., Ernst E. Complementary therapies for neuropathic and neuralgic pain: systematic review. *Clin J Pain* 2008; 24:731–3.
 55. Tesfaye S. Painful diabetic neuropathy. Aetiology and nonpharmacological treatment. In: Vêves A (Ed.) Clinical management of diabetic neuropathy. Totowa/New jersey: Humana Press 1998;369–86.
 56. Morrison S., Colberg S.R., Mariano M., Parson H.K., Vinik A.I. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:748–50.
 57. Abuaisha B.B., Costanzi J.B., Boulton A.J.M. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res ClinPract* 1998;39:115–21.
 58. Kumar D., Alvaro M.S., Julka I.S., Marshall H.J. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 1998;21:1322–5.
 59. Reichstein L., Labrenz S., Ziegler D., Martin S. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia* 2005;48:824–8.
 60. Bosi E., Conti M., Vermigli C. et al. Effectiveness of frequency — modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005;48:817–23.
 61. Tesfaye S., Watt J., Benbow S.J., Pang K.A., Miles J., MacFarlane I.A. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996;348:1696–701.
 62. Dellon A.L. The Dellon approach to neurolysis in the neuropathy patient with chronic nerve compression, *HandchirMikrochirPlastChir* 2008;40:1–10.
 63. Chaudhry V., Russell J., Belzberg A. Decompressive surgery of lower limbs for symmetrical diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(3): CD006152.
 64. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, Chaudhry V., Stevens J.C., Kincaid J., So Y.T. Practice Advisory: utility of surgical decompression for treatment of diabetic neuropathy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:1805–8.