



ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Диабетическая полиневропатия и синдром диабетической стопы

А.С. Котов, Ю.В. Елисеев

Адрес для переписки: Алексей Сергеевич Котов, alex-013@yandex.ru

В статье дан обзор проблемы диабетической полиневропатии (ДПН) – осложнения сахарного диабета, опасного развитием такого жизнеугрожающего и инвалидизирующего клинического состояния, как диабетическая стопа. Рассмотрены эпидемиология, патогенетические механизмы и современные методы лечения ДПН. Обобщены сведения о препаратах различных групп, используемых для воздействия на основные клинические проявления ДПН.

Ключевые слова: диабетическая полиневропатия, синдром диабетической стопы, тиоктовая кислота, бенфотиамин, Тиогаμμα, Бенфогамма

Введение

Огромное внимание к проблеме сахарного диабета (СД) во всем мире обусловлено высокой заболеваемостью СД 2 типа, составляющей до 95% всех случаев СД. В настоящее время СД 2 типа страдают 146,8 млн (2,1%) жителей планеты [1]. Стремительный и неуклонный рост частоты и распространенности СД 2 типа во многом объясняется старением населения. По данным ряда авторитетных исследований, разнообразных поражения нервной системы обнаруживаются у 90% всех больных СД [2]. В целом нев-

ропатия характеризуется прогрессирующей потерей функции нервных волокон. Согласно общепринятому определению, периферическая диабетическая полиневропатия диагностируется при наличии симптомов или признаков дисфункции периферических нервов у больных СД при исключении других причин заболевания [3].

Эпидемиология

По данным на 2010 г., в мире зарегистрировано около 285 млн больных СД, из них 90% – больные СД 2 типа [4]. По оценкам

экспертов, к 2030 г. это число удвоится [5]. Распространенность СД в популяции в среднем составляет 1–8,6%, среди детей и подростков – примерно 0,1–0,3%. В Российской Федерации общая заболеваемость СД в 2010 г. составила 3 млн 351 тыс. 342 человека (2882,3 на 100 тыс. взрослого населения), а в 2011 г. – 3 млн 564 тыс. 207 человек (3056,4 на 100 тыс. взрослого населения) [6].

Диабетическая полиневропатия (ДПН) – наиболее частое осложнение, поражающее более 50% пациентов с СД 1 и 2 типа. Это состояние считается следствием диабетического микроваскулярного поражения, вовлекающего малые сосуды, питающие нервы (*vasa nervorum*), и сочетается с повреждением макрососудов. Наиболее часто ДПН развивается при недостаточном контроле гликемии, ДПН диагностируется у 30% госпитализированных и у 20% в общей популяции больных СД [7]. К сожалению, даже пациенты с предиабетом входят в группу риска развития ДПН. При СД 1 типа дистальная полиневропатия обычно



проявляется после многолетней хронической пролонгированной гипергликемии. Напротив, у пациентов с СД 2 типа дистальная полиневропатия может возникать немногим позже дебюта заболевания, нередко эти пациенты страдают полиневропатией на момент установления диагноза СД. Относительно часто диабетическую невропатию ассоциируют с парезом глазодвигательного нерва и другими краниальными невропатиями, мононевропатией, множественными мононевропатиями, диабетической амиотрофией, болевой полиневропатией, автономной и торакоабдоминальной невропатией.

Патогенез ДПН

Многообразие клинических проявлений диабетической невропатии дает основание предполагать существование как минимум нескольких взаимосвязанных патобиохимических механизмов ее формирования, что подтверждается исследованиями последних лет. Теории патогенеза поздних осложнений СД сводятся к двум основным направлениям: метаболическому и сосудистому, при этом неоспоримый приоритет отдается нарушениям микроциркуляции – микроангиопатии. В патогенезе микроангиопатии большое значение имеют накопление липопротеинов низкой плотности в сосудистой стенке, активизация процессов перекисного окисления липидов с увеличением образования свободных радикалов, подавление синтеза простаглицина, оказывающего антиагрегантное и сосудорасширяющее действие. У больных СД 2 типа количество эндогенной тиоктовой кислоты в организме снижается, а ее дефицит отрицательно влияет на энергетический обмен, в частности на функциональную активность реакций цикла Кребса [8]. В последние годы окислительный стресс, приводящий к значительному повышению концентрации свободных радикалов, рассматрива-

ют как один из наиболее значимых факторов развития поздних осложнений СД. Инфекция, поражающая у больных СД кости и мягкие ткани, плохо поддается лечению, поскольку из-за нарушения микроциркуляции затруднено поступление фагоцитов в инфицированную область и невозможно обеспечение необходимой концентрации антибиотиков в тканях. Кроме того, у таких пациентов, как правило, поражаются и периферические сосуды, что нередко приводит к гангрене [9–13].

Невропатия значительно снижает качество жизни больных СД. Такие осложнения заболевания, как падения, синдром диабетической стопы, сердечная аритмия, могут приводить к переломам, ампутациям и даже смерти пациентов с СД. Одним из самых частых и серьезных осложнений ДПН является диабетическая инфицированная стопа. Местная травматизация и сдавление (часто ассоциирующиеся с нарушением чувствительности из-за невропатии) в сочетании с болезнью малых сосудов приводят к инфицированию стопы разной степени тяжести – от поверхностного целлюлита до хронического остеомиелита. Инфекции у пациентов с СД вызываются теми же микроорганизмами, что и у людей без СД, исключение составляет лишь остеомиелит. Газовая гангрена при низкой распространенности в популяции у больных СД встречается относительно часто.

Клинические проявления

Диабетическая полиневропатия может дебютировать различными клиническими проявлениями (нарушения чувствительности, двигательные нарушения, расстройства автономной нервной системы), структурирование которых позволяет диагностировать невропатию у пациентов с СД. Большой может страдать сенсомоторной и автономной невропатией разной степени выраженности. Сенсорные симп-

томы могут быть как негативными, так и позитивными, как диффузными, так и локальными. К негативным проявлениям относят чувство онемения, которое пациенты описывают как «перчатки» или «носки». Для таких пациентов типичны нарушения равновесия, усиливающиеся при закрытии глаз, безболевыми травмами. Позитивные симптомы описываются как жжение, покалывание, прострелы, повышение чувствительности при прикосновении. Моторные симптомы могут включать и дистальные, и проксимальные проявления. В верхних конечностях дистальное поражение может повлечь нарушения тонкой координации (пациент испытывает трудности при открывании банки, повороте ключа). Спотыкания, травмы ног могут быть ранними признаками слабости в ногах. Симптомы проксимальной слабости в конечностях включают трудности при подъеме или спуске по лестнице, вставании из положения сидя или лежа, поднимании рук выше плеч. Наиболее типичное моторное проявление диабетической невропатии – небольшая слабость в дистальных отделах ног. Наличие сильно выраженной слабости должно побудить врача к поиску других причин, таких как хроническая демиелинизирующая полирадикулоневропатия или васкулит. Выраженная слабость может наблюдаться при асимметричных синдромах диабетической невропатии. Моторная невропатия может возникать вместе с сенсорной.

Автономная невропатия может вовлекать в патологический процесс сердечно-сосудистую, гастроинтестинальную и мочеполовую системы, а также потовые железы. Пациенты с генерализованной автономной невропатией предъявляют жалобы на атаксию, шаткость при ходьбе, предобморочные состояния или обмороки. Гастроинтестинальная автономная невропатия может проявляться дисфагией, болями в животе, тошнотой, рвотой,

эндокринология



мальабсорбцией, недержанием кала, диареей или запором [14]. Кардиоваскулярная автономная невропатия проявляется постоянной синусовой тахикардией, ортостатической гипотензией, синусовой аритмией, снижением изменения частоты сердечных сокращений при глубоком дыхании, синкопальными состояниями при вставании из положения лежа [15]. Мочеполовая вегетативная невропатия дифференцируется с поражением предстательной железы и спинальными расстройствами и проявляется ослаблением мочевого струи, ощущением неполного опорожнения мочевого пузыря. Судомоторная невропатия проявляется непереносимостью жары, потливостью головы, шеи и туловища с ангидрозом нижней части туловища и конечностей, нарушенным слюноотделением.

Диагностика

Установление диагноза диабетической невропатии требует тщательной оценки, так как у 10–26% больных СД в сочетании с невропатией последняя имеет другую причину [16–19]. Обследование пациентов с подозрением на дистальную сенсорную или моторную невропатию должно включать оценку периферических и автономных клинических проявлений, а также таких важных лабораторных показателей, как концентрация глюкозы и HbA1c в крови. Нейровизуализационные методы редко помогают врачу диагностировать и лечить диабетическую невропатию, однако в определенных клинических ситуациях магнитно-резонансная томография шейного, грудного и/или поясничного отделов скелета позволяют исключить другую природу симптомов, имитирующих диабетическую невропатию. Существенное значение для диагностики ДПН имеют электрофизиологические тесты, с помощью которых оценивают скорость проводимости по нервам, а также состояние дистальных мышц, которые часто

поражаются при СД (игольчатая электромиография).

Терапия

Лечение диабетической невропатии должно начинаться с момента установления диагноза СД. Врачам первичного звена необходимо проявлять настороженность в отношении диабетической невропатии даже при первично возникшем СД, так как ошибка в диагностике диабетической невропатии может привести к серьезным осложнениям, включая ампутации и инвалидизацию [20–23]. Регулярное наблюдение за состоянием стоп и проведение обучающих мероприятий по уходу за ногами позволяют снизить частоту язвообразования и последующих ампутаций [24]. Инфекционное поражение стоп у больных СД протекает тяжелее и требует более длительного лечения, чем у больных без СД. Следует помнить, что врачи первичного звена ответственны за информирование пациентов об острых и хронических осложнениях СД [25]. Пациенты с диабетической периферической невропатией нуждаются в более пристальном наблюдении, особое внимание следует уделить объяснению необходимости регулярного самостоятельного ухода за стопами.

Лечение диабетической невропатии включает два направления: симптоматическую терапию, целью которой является облегчение состояния больного, а также меры, замедляющие прогрессирование невропатии. Основным способ, позволяющий уменьшить прогрессирование невропатии, – постоянный и строгий контроль гликемии. Немедикаментозные методы в основном предполагают реабилитационное лечение и включают комплекс мер физической, профессиональной, речевой и курортной терапии.

Симптоматическая терапия

В острых случаях для купирования хронического болевого синдрома у пациентов с диабетической

невропатией могут применяться как стандартные анальгетики, так и другие средства. Миорелаксанты можно использовать для лечения больного в первые 2 недели острого состояния. Необходимо помнить, что любой тип боли требует лечения. Оценка болевой невропатии должна проводиться каждые 6 недель [26].

Для симптоматического лечения диабетической невропатии используются разные препараты. В стандарт первичной медико-санитарной помощи при ДПН входят бенфотиамин, тиоктовая кислота и габапентин [26]. Контроль над болевым синдромом могут обеспечивать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), их можно использовать в качестве первой линии терапии при болевой периферической невропатии. При хронической болевой невропатии простые анальгетики, как правило, неэффективны. При дизестезиях могут применяться топические анальгетики (капсаицин), а при невралгиях – лидокаин. Антиконвульсанты используются при лечении дизестетической боли [27].

Болевой синдром при диабетической невропатии эффективно купируется препаратами габапентина (Габагамма). Габагамма связывается с альфа-2-дельта-субъединицей вольтажзависимых кальциевых каналов и снижает поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении невропатической боли. Другими механизмами действия Габагаммы при невропатической боли являются снижение скорости глутаматзависимой гибели нейронов, увеличение синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и подавление высвобождения нейротрансмиттеров моноаминовой группы.

Карбамазепин, преимущественно использующийся для лечения пациентов с эпилепсией, можно применять и при периферической невропатии, если другие препараты неэффективны. Кроме того, карбамазепин потенциально эффективен при хронической



невропатической боли [28], тем не менее результаты исследований по оценке эффективности карбамазепина при хронической невропатической боли следует интерпретировать с осторожностью. Прегабалин одобрен для купирования боли при генерализованной диабетической периферической невропатии и может назначаться как препарат первой линии [29]. Ламотриджин не рекомендован для лечения диабетической невропатии из-за относительной неэффективности в контроле боли – он продемонстрировал результат, сопоставимый с таковым при использовании плацебо [30].

Трициклические антидепрессанты могут использоваться как анальгетики при купировании парестетической боли [31]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – первые препараты, одобренные специально для лечения диабетической невропатии. Венлафаксин рекомендован для лечения пациентов с болевой диабетической невропатией [32]. Ингибиторы обратного захвата серотонина являются препаратами второй линии в лечении пациентов с болевой диабетической невропатией, они могут помочь лицам, страдающим коморбидной депрессией. Циталопрам используется при парестезиях [31]. Прокинетики применяются при диабетическом гастропарезе, однако длительное использование метоклопрамида может приводить к двигательным нарушениям, напоминающим дистонию [33].

Патогенетическая терапия

С учетом ограниченной эффективности анальгетиков в последнее время все активнее обсуждается вопрос о применении других классов препаратов (например, тиоктовой кислоты и тиамина). Тиоктовая кислота – коэнзим, синтезирующийся в организме человека, представляет собой эндогенный антиоксидант. Эффективность препаратов тиок-

товой кислоты (Тиогамама®) при СД была доказана: тиоктовая кислота уменьшает образование конечных продуктов гликирования, улучшает эндоневральный кровоток, повышает содержание глутатиона до физиологического значения, что в результате приводит к улучшению функционального состояния периферических нервных волокон при ДПН. Тиогамама® (тиоктовая кислота) является патогенетическим лекарственным средством с подтвержденной высокой эффективностью, в частности при лечении больных с периферической полиневропатией, и хорошей переносимостью. В ходе исследований была показана высокая клиническая безопасность этого препарата и определена эффективная дозировка (600 мг/сут). Кроме того, было установлено, что кратковременная терапия тиоктовой кислотой внутривенно в дозе 600 мг/сут способствует клиническому регрессу основных проявлений ДПН [8].

Применение тиамин может уменьшить или обратить вспять ранние проявления ДПН путем коррекции диабетиндуцированного повышения клиренса тиамин, влияющего на тиаминзависимые ферменты, нарушение работы которых приводит к манифестации осложнений СД [34]. Тиамин и бенфотиамин (жирорастворимая форма) влияют на метаболизм полиола (полиол определяет микрососудистое повреждение сетчатки, почек и нервной ткани), индуцирующийся высоким уровнем глюкозы в клетках сосудов. Этот эффект оправдывает использование тиамин как потенциального средства профилактики и лечения осложнений СД [35]. В сравнительном исследовании показано, что биодоступность выше у жирорастворимых форм тиамин (бенфотиамин), чем у водорастворимых [36]. Клиническая эффективность препаратов, содержащих бенфотиамин, в лечении ДПН была продемонстрирована в ряде исследований. Так, было показано, что препа-

рат Бенфогамма® (бенфотиамин) высокоэффективен в отношении различных клинических проявлений ДПН. Благодаря своему влиянию на метаболизм глюкозы Бенфогамма® может использоваться для пролонгированного лечения ДПН [37, 38].

NB

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота

- ✓ Обладает мощным антиоксидантным эффектом, что весьма важно в патогенетическом лечении диабетической полиневропатии.
- ✓ Уменьшает инсулинорезистентность, снижает уровень глюкозы в крови.
- ✓ Проявляет умеренное анаболическое действие.
- ✓ Оказывает положительное влияние на состояние эндотелия, функциональное состояние нервов и обмен холестерина.
- ✓ Влияет на симптомы диабетической полиневропатии: боль, нарушения вибрационной и термочувствительности, улучшает проводимость периферических нервных волокон.
- ✓ Эффект является дозозависимым. С клинической точки зрения оптимальная доза препарата тиоктовой кислоты при внутривенном введении – 600 мг/сут.

Бенфотиамин – жирорастворимая форма тиамин

- ✓ Жирорастворимые тиамин (аллителиамин) были синтезированы в Японии в 1950-х гг.
- ✓ Среди известных дериватов тиамин самой высокой биодоступностью и способностью проникать в клетку обладает бенфотиамин.
- ✓ Бенфотиамин, по сравнению с водорастворимой формой витамина, обеспечивает наибольшую концентрацию препарата в плазме, эритроцитах, спинномозговой жидкости и более длительно сохраняется в организме.
- ✓ Благодаря достижению высокого внутриклеточного уровня тиамин дифосфата при приеме бенфотиамин, препарат способен предотвращать развитие поздних осложнений сахарного диабета.



Заключение

Полиневропатия у пациентов с СД 2 типа, составляющего львиную долю всех случаев заболевания, нередко наблюдается уже на момент установления диагноза СД или имеет высокий риск развиться в ближайшем будущем. При СД 2 типа количество эндогенной тиоктовой кислоты снижается. Ее дефицит отрицательно влияет на энергетический обмен, в частности на функциональную активность реакций цикла Кребса. Диабетическая инфицированная стопа – одна из самых частых проблем у больных СД. Местная травматизация и сдавление (часто ассоциирующиеся с нарушением чувствительности из-за невропатии) в сочетании с болезнью малых сосудов приводят к различным формам

диабетической инфицированной стопы. Этиотропным лечением диабетической невропатии является строгий контроль гликемии. Для лечения болевой невропатии используются анальгетики различных классов, для лечения инфекционных поражений – антибиотики. Инфекция, плохо поддающаяся лечению на фоне поражения периферических нервов и нарушения микроциркуляции, может приводить к гангрене.

В патогенетической терапии ДПН доказана эффективность препаратов тиоктовой кислоты – коэнзима, синтезирующегося в организме человека. В настоящее время Тиогамма® является эффективным средством лечения периферической полиневропатии. В ходе клинических исследований была

определена эффективная дозировка (600 мг/сут) препарата, подтверждены высокий профиль его безопасности и хорошая переносимость.

В ряде исследований продемонстрирована клиническая эффективность препаратов, содержащих жирорастворимую форму тиамин – бенфотиамин, в отношении различных клинических проявлений ДПН. Для длительной терапии ДПН показан, например, препарат Бенфогамма®, являющийся средством патогенетически обоснованной терапии с положительным воздействием на нарушенный метаболизм энергообеспечения в аксональном транспорте и мышечных волокнах вследствие повышения утилизации глюкозы и скорости синтеза АТФ. ⚡

Литература

1. Волченкова Т.В., Колчу И.Г., Исакова Е.В., Котов С.В. Углеводный обмен у больных с церебральным инсультом // Бюллетень сибирской медицины. 2010. № 4. С. 35–37.
2. Котов А.С., Елисеев Ю.В. Современные представления о лечении диабетической полинейропатии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2012. № 5. С. 58–60.
3. Boulton A.J., Malik R.A. Diabetic neuropathy // Med. Clin. North. Am. 1998. Vol. 82. № 4. P. 909–929.
4. Williams textbook of endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2012. P. 1371–1435.
5. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. № 5. P. 1047–1053.
6. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2011 году: Статистические материалы. Ч. 4. М., 2012. С. 27.
7. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy // Textbook of diabetic neuropathy. Stuttgart; New York: Thieme, 2003. P. 64–82.
8. Смолякова А. Тиогамма® – эффективный препарат в лечении диабетической полинейропатии // Фармацевтический вестник. 2010. № 14 (588).
9. Lipsky B.A., Armstrong D.G., Citron D.M. et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9498. P. 1695–1703.
10. Lipsky B.A., Giordano P., Choudhri S., Song J. Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate // J. Antimicrob. Chemother. 2007. Vol. 60. № 2. P. 370–376.
11. Lipsky B.A., Stoutenburgh U. Daptomycin for treating infected diabetic foot ulcers: evidence from a randomized, controlled trial comparing daptomycin with vancomycin or semi-synthetic penicillins for complicated skin and skin-structure infections // J. Antimicrob. Chemother. 2005. Vol. 55. № 2. P. 240–245.
12. Stein G.E., Schooley S., Peloquin C.A. et al. Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant Staphylococcus aureus with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections // J. Antimicrob. Chemother. 2007. Vol. 60. № 4. P. 819–823.
13. Wang S., Cunha B.A., Hamid N.S. et al. Metronidazole single versus multiple daily dosing in serious intraabdominal/pelvic and diabetic foot infections // J. Chemother. 2007. Vol. 19. № 4. P. 410–416.
14. Johnson D.A., Vinik A.I. Gastrointestinal Disturbances // Therapy for Diabetes Mellitus. American Diabetes Association, 1998.
15. Ziegler D. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurement // Diabetes Reviews. 1999. Vol. 7. P. 342–357.
16. Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study // Neurology. 1993. Vol. 43. № 4. P. 817–824.
17. Lozeron P., Nahum L., Lacroix C. et al. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients // J. Neurol. 2002. Vol. 249. № 5. P. 569–575.



18. Vinik A.I. New Methods to Assess Diabetic Neuropathy for Clinical Research. 60th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. American Diabetes Association, 2000.
19. Waldman S.D. Diabetic neuropathy: diagnosis and treatment for the pain management specialist // *Curr. Rev. Pain.* 2000. Vol. 4. № 5. P. 383–387.
20. Apfel S.C. Diabetic polyneuropathy // *Diabetes and endocrinology clinical management*, 1999.
21. Apfel S.C. Neurotrophic factors in the therapy of diabetic neuropathy // *Am. J. Med.* 1999. Vol. 107. № 2B. P. 34S–42S.
22. Argoff C.E., Backonja M.M., Belgrade M.J. et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. Diabetic peripheral neuropathic pain // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81. Suppl. 4. P. S12–25.
23. Boulton A. Current and emerging treatments for diabetic neuropathies // *Diabetes Reviews.* 1999. Vol. 7. P. 379–386.
24. O'Brien S.P., Schwedler M., Kerstein M.D. Peripheral neuropathies in diabetes // *Surg. Clin. North. Am.* 1998. Vol. 78. № 3. P. 393–408.
25. Hokkam E.N. Assessment of risk factors in diabetic foot ulceration and their impact on the outcome of the disease // *Prim. Care Diabetes.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 219–224.
26. Possidente C.J., Tandan R. A survey of treatment practices in diabetic peripheral neuropathy // *Prim. Care Diabetes.* 2009. Vol. 3. № 4. P. 253–257.
27. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *JAMA.* 1998. Vol. 280. № 21. P. 1831–1836.
28. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
29. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L., Poole R.M. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial // *Neurology.* 2004. Vol. 63. № 11. P. 2104–2110.
30. 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. Vol. 76. № 20. P. 1758–1765.
31. Bomholt S.F., Mikkelsen J.D., Blackburn-Munro G. Antinociceptive effects of the antidepressants amitriptyline, duloxetine, mirtazapine and citalopram in animal models of acute, persistent and neuropathic pain // *Neuropharmacology.* 2005. Vol. 48. № 2. P. 252–263.
32. Wiffen P.J., Derry S., Moore R.A., McQuay H.J. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. CD005451.
33. FDA Requires Boxed Warning and Risk Mitigation Strategy for Metoclopramide-Containing Drugs. U.S. Food and Drug Administration. Accessed May 16, 2000.
34. Rabbani N., Thornalley P.J. Emerging role of thiamine therapy for prevention and treatment of early-stage diabetic nephropathy // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 7. P. 577–583.
35. Berrone E., Beltramo E., Solimine C. et al. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 14. P. 9307–9313.
36. Schreeb K.H., Freudenthaler S., Vormfelde S.V. et al. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 52. № 4. P. 319–320.
37. Верткин А.Л., Городецкий В.В. В чем преимущество бенфотиаминсодержащих препаратов Мильгамма и Бенфогамма в лечении диабетической полинейропатии // *Фарматека.* 2006. Т. 126. № 11.
38. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2008. Vol. 116. № 10. P. 600–605.

Diabetic polyneuropathy and diabetic foot syndrome

A.S. Kotov, Yu.V. Yeliseyev

State-Financed Health Institution of the Moscow Region "Moscow Regional Research Clinical Institute Named after M.F. Vladimirovsky", Moscow

Contact person: Aleksey Sergeevich Kotov, alex-013@yandex.ru

Here we review problems of diabetic polyneuropathy (DPN), a complication of diabetes mellitus dangerous due to development of a life-threatening and disabling clinical condition known as diabetic foot. Epidemiology, pathogenetic mechanisms and modern therapeutic approaches used in treatment of DPN are discussed. Data on medicinal agents belonging to different pharmaceutical groups acting on the main clinical manifestations of DPN are summarized.

Key words: *diabetic polyneuropathy, diabetic foot syndrome, thioctic acid, benfotiamine, Thiogamma, Benfogamma*