



Современные подходы к диагностике и лечению диабетической полинейропатии

А.Н. Баринов, к.м.н., Ю.Б. Тельшева, к.м.н., Е.В. Эмих, Л.С. Мошхоева, к.м.н.

Адрес для переписки: Алексей Николаевич Баринов, mmom-mc@mail.ru

Для цитирования: Баринов А.Н., Тельшева Ю.Б., Эмих Е.В., Мошхоева Л.С. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (14): 18–30.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-14-18-30

Диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДПН) выявляется приблизительно у каждого третьего пациента с сахарным диабетом (СД). Наличие этого осложнения значительно снижает качество жизни пациентов, в основном из-за нейропатической боли и язвенных поражений стоп. К сожалению, диагностика и лечение ДПН остаются недостаточно адекватными. В лечении ДПН можно выделить три приоритетных направления: 1) коррекцию образа жизни, достижение близких к норме показателей гликемии и воздействие на факторы сердечно-сосудистого риска; 2) патогенетическую лекарственную терапию; 3) симптоматическое обезболивающее лечение. Эти три кита медицины, основанной на здравомыслии, – этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия ДПН взаимно дополняют друг друга. Без адекватной симптоматической обезболивающей терапии и/или коррекции ортостатической гипотензии невозможно изменить образ жизни (этиотропная терапия) в сторону увеличения физической активности. Без этиотропной терапии патогенетическая лекарственная терапия альфа-липоевой кислотой (АЛК), ипидакрином и витаминами группы В не так эффективна. В то же время патогенетическая лекарственная терапия позволяет со временем отказаться от симптоматической терапии нейропатической боли и автономных нарушений ввиду восстановления функции периферических сенсомоторных и автономных нервных волокон, улучшить сон и повысить физическую активность. Доказано, что интенсивная гипогликемическая терапия уменьшает частоту развития и прогрессирования ДПН, но это утверждение справедливо только в отношении пациентов с СД 1-го типа. В настоящее время в разных странах для лечения ДПН применяют следующие виды патогенетической терапии: АЛК, ипидакрин, витамины группы В и эналрестат. Для симптоматического лечения в Европе и США используются обезболивающие препараты, прежде всего антидепрессанты, опиоиды и противосудорожные средства, обеспечивающие как минимум двукратное уменьшение интенсивности боли почти у 50% пациентов. Но широкое применение этих препаратов ограничивается нежелательными явлениями, в первую очередь со стороны центральной нервной системы. Эпидемия опиоидной зависимости в США и Европе продемонстрировала пагубность подхода, предусматривающего использование опиоидов при неонкологической боли. Помимо привыкания, зависимости, риска передозировки опиоиды усугубляют апноэ сна, ортостатическую гипотензию и парез желудочно-кишечного тракта. Антиконвульсанты, прежде всего габапентин, остаются первой линией терапии нейропатической боли. При необходимости к ним добавляют антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина. Широко применяются трансдермальные системы с лидокаином 5%, активно внедряются методы ботулинотерапии нейропатической боли.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, диагностика, фармакотерапия



Эпидемиология и клиническое значение диабетической нейропатии

Периферическая нейропатия считается диабетической, если она развивается у пациента с сахарным диабетом (СД) в отсутствие других этиологических факторов [1, 2]. При СД могут поражаться соматический и/или вегетативный отделы периферической нервной системы. Диабетическая сенсомоторная полинейропатия (ДПН) – самая частая форма поражения, наблюдается примерно у 30% пациентов с СД. Частота новых случаев в этой популяции пациентов составляет около 2% ежегодно [3]. По данным недавно опубликованного обзора литературы, распространенность ДПН в странах Юго-Восточной Азии среди пациентов с СД варьируется от 33 до 58% [4]. Согласно результатам ретроспективного анализа медицинских карт и анкетирования 1078 пациентов с СД, наблюдавшихся в учреждениях первичной медицинской помощи Таиланда, распространенность ДПН достигает 34% [5]. Анализ данных пациентов с СД 2-го типа (n = 1631), полученных в рамках наблюдательного исследования DiabCare (Вьетнам), продемонстрировал схожий показатель распространенности ДПН – 38% [6].

ДПН представляет собой симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон (length-dependent), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и других факторов сердечно-сосудистого риска [7]. ДПН часто сопровождается нарушениями со стороны вегетативной нервной системы, может развиваться незаметно и при неэффективности лечения приобретает прогрессирующее и хроническое течение. Длинные аксоны нейронов, иннервирующие нижние конечности, особенно уязвимы. Важно отметить, что до 50% пациентов с ДПН не предъявляют жалоб, связанных с этим состоянием. В то же время у 26% пациентов с СД развивается болевая форма ДПН [1–3]. Безболевая (бессимптомная) ДПН представляет наиболее сложную медицинскую проблему в лечебных учреждениях, где эндокринологи и неврологи не проводят рутинного скрининга нарушений чувствительности и вариабельности сердечного ритма (подавляющее большинство медуниверситетов РФ). В итоге ДПН диагностируют в запущенной стадии, когда эффективность лечения снижена.

Другая немаловажная проблема – наличие у 10–20% больных СД полинейропатий иной этиологии (наследственные, дизиммунные, алкогольные, паранеопластические и т.п.), требующих дополнительной диагностики и специфической этиотропной и патогенетической терапии. Но, выявляя полинейропатию у пациентов с СД, большинство врачей автоматически считают ее диабетической и прекращают диагностический поиск. Такие пациенты ошибочно считаются фармакорезистентными. Наибольшую опасность представляет гиподиагностика паранеопластических полинейропатий, которые могут выявляться за месяцы и годы до манифестации основного заболевания.

Наиболее важными факторами, лежащими в основе ДПН, являются недостаточный гликемический контроль, центральное ожирение, длительность СД, возраст, наличие артериальной гипертензии, высокий рост, курение, гипоинсулинемия и дислипидемия. Все больше появляется данных, подтверждающих, что риск полинейропатии повышен уже на стадии предиабета. Так, по данным обследования общей популяции Аугсбурга (Германия), частота полинейропатии среди пациентов с СД достигает 28%, среди лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и нарушенной гликемией натощак – 13 и 11,3% соответственно, тогда как при нормальной толерантности к глюкозе – 7,4% [1, 8]. Хорошо изученным, но редко диагностируемым осложнением СД считается кардиальная автономная нейропатия (КАН), повышающая риск инвалидизации и преждевременной смерти. Согласно результатам инструментальных исследований, до 95% пациентов с СД 2-го типа на поздней стадии заболевания имеют признаки поражения как автономной, так и периферической нервной системы [3, 9, 10]. Основными сердечно-сосудистыми проявлениями КАН считаются постоянная тахикардия покоя и фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, снижение циркадных влияний на ритм сердца, повышение риска возникновения аритмий, нарушение сократительной функции миокарда, интраоперационные осложнения в виде неожиданной остановки дыхания и пароксизмальной тахикардии [9–11]. Показано, что при ДПН такие параметры, как скорость нервной проводимости и порог вибрационной чувствительности (ПВЧ), служат предикторами смертности [12, 13]. Кроме того, повышенный ПВЧ является предвестником развития нейропатических язв стопы [14]. В отношении сердечно-сосудистых осложнений и смертности ДПН играет решающую роль. Исследование ишемии при бессимптомном диабете DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) [15] показало, что снижение или утрата чувствительности и нейропатическая боль – независимые предикторы сердечной смерти и нефатального инфаркта миокарда. В исследовании, проведенном по территориальному признаку в Великобритании, снижение или утрата чувствительности в тесте с прикосновением/давлением служили предвестником развития сердечно-сосудистых заболеваний [16].

По данным исследования действий по контролю сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2-го типа ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes) [17], наличие ДПН в анамнезе – самый важный предиктор смертности среди пациентов с СД 2-го типа, получающих очень строгое лечение с целью достижения уровня гликированного гемоглобина < 6%.

Тем не менее важность ДПН по-прежнему недооценивается как врачами, так и пациентами. В немецком популяционном исследовании 77% участников с ДПН не знали о наличии у них этого заболевания, которое определялось как двустороннее снижение ПВЧ согласно оценке, проведенной с помощью градуированного



неврологического камертона (Rydel-Seiffer), и/или как двустороннее снижение чувствительности в области стоп в тесте с десятиграммовым монофиламентом [18]. Кроме того, пациенты сообщали, что никогда не слышали о таком диагнозе от своих лечащих врачей. Аналогично примерно у каждого четвертого пациента с СД никогда не проводилась оценка состояния стоп. Среди пациентов с СД 2-го типа, включенных в инициативную образовательную программу Германии, не диагностированная ранее болевая и безболевого формы ДПН были выявлены в 57 и 82% случаев соответственно [19]. В этом исследовании ДПН определялась как нарушение тактильной, температурной и/или вибрационной чувствительности в сочетании с чувством боли и/или жжения (болевая ДПН) или парестезиями, онемением либо отсутствием симптомов со стороны стоп (безболевого ДПН). Недостаточная диагностика и недооценка ДПН, видимо, также является частой проблемой в странах Юго-Восточной Азии [20]. Это может быть связано с отсутствием консенсуса по скринингу и диагностике данного состояния. В большинстве стран многие врачи общей практики не имеют доступа и не владеют навыками использования даже простых инструментов скрининга, которыми располагают только специалисты [4]. По данным исследования, проведенного в Таиланде, только 45% пациентов с СД ежегодно проходят оценку состояния стоп, что может объяснять высокую частоту случаев синдрома диабетической стопы [5, 20]. Но нельзя исключать и потенциального влияния генетических особенностей тайского населения, например врожденной несостоятельности антиоксидантной системы.

Таким образом, многие пациенты с СД не знают о наличии у них ДПН и не проходят адекватное квалифицированное обследование состояния стоп [1, 21] и вегетативной нервной системы [9, 11].

Описанные выше методы скрининговой диагностики позволяют выявить только сенсомоторную ДПН. Для ранней диагностики автономной ДПН нами разработан простой метод скрининга КАН, доступный в рутинной клинической практике и основанный на выявлении снижения variability сердечного ритма при глубоком дыхании и ортостатической пробе с помощью пульсоксиметра [9].

У пациентов с ДПН отмечается снижение качества жизни, затрагивающее многие сферы. Одномоментное исследование, проведенное в Таиланде [22], показало снижение качества жизни, особенно в домене физического функционирования, среди пациентов с болевой формой ДПН по сравнению с общей популяцией. Физическое функционирование пациентов с болевой формой ДПН было хуже, чем при других неврологических заболеваниях или в общей популяции пациентов с СД [22]. Степень ухудшения качества жизни соответствовала таковой у пациентов с диабетическими язвами стопы. КАН повышает риск инвалидизации и преждевременной смерти: смертность в группе больных диабетом с КАН превышает смертность в группе пациентов без КАН в пять-шесть раз. Автономная нейропатия выявляется уже на стадии преди-

абета у 20% пациентов с метаболическим синдромом [9]. Поэтому необходимы эффективные стратегии, направленные на улучшение своевременной диагностики ДПН и КАН, наряду с мерами по профилактике развития синдрома диабетической стопы [1, 10].

Диагностика ДПН и КАН

В ходе базисного неврологического обследования оценивают тактильную чувствительность (легкое давление с помощью десятиграммового монофиламента Semmes-Weinstein), температурную чувствительность (касание теплым и холодным с помощью устройства Tiptherm), ПВЧ (градуированный неврологический камертон Rydel-Seiffer), болевую чувствительность (тест с уколом тупой иглой), а также двигательную функцию и сухожильные рефлексы (лодыжечный и коленный). Кроме того, обязателен визуальный осмотр стоп [2]. Осмотр дополняется сбором общего медицинского и неврологического анамнеза. Пользуясь неврологическим камертоном, врач должен знать возрастные нормы вибрационной чувствительности, которая составляет ≥ 5 из максимальных 8 баллов у лиц в возрасте 20–29 лет и затем постепенно снижается каждые десять лет вплоть до $\geq 3,5$ из максимальных 8 баллов в возрасте 70–90 лет [23]. При поражении сенсорных волокон появляются «позитивные» и/или «негативные» симптомы. Первые включают жжение, колющие, стреляющие или режущие боли, парестезии, дизестезии и сенсорную атаксию (атактическая походка), вторые – снижение температурной, болевой, тактильной и вибрационной чувствительности, реже повышенную чувствительность к тактильным (аллодиния) и болевым раздражителям (гипералгезия) [2]. С целью стандартизации клинического обследования необходимо применять валидированные методы, позволяющие получить количественную оценку нарушений при ДПН. Для анализа субъективных жалоб пациентов (симптомов) используют Мичиганский опросник для скрининга нейропатии [24], шкалу неврологических симптомов [25] или шкалу общих симптомов [26], а для оценки объективных признаков – шкалу нейропатического дисфункционального счета [1, 25].

Торонтский консенсус [7] определил минимальные диагностические критерии таким образом:

- I: возможная ДПН – наличие симптомов или признаков ДПН;
- II: вероятная ДПН – комбинация симптомов и признаков, включающая два или более нарушений из перечисленных: типичные «нейропатические» жалобы, снижение чувствительности в дистальных отделах конечностей или сниженный (отсутствующий) лодыжечный сухожильный рефлекс;
- III: подтвержденная ДПН – нарушение нервной проводимости в сочетании как минимум с одной жалобой или как минимум с одним симптомом нейропатии; при нормальной нервной проводимости можно использовать признаки нейропатии тонких волокон;
- IV: субклиническая ДПН – отсутствие симптомов и признаков в сочетании с нарушениями нервной проводимости или признаками нейропатии тонких волокон.



Торонтский консенсус рекомендует использовать определения I, II и III в клинической практике и определения III или IV при проведении исследований. Можно применять следующую классификацию нейропатии тонких волокон:

- возможная – наличие симптомов и признаков, характерных для поражения длинных волокон;
- вероятная – наличие симптомов, характерных для поражения длинных волокон, и признаков поражения тонких волокон, нормальная скорость проведения по икроножному нерву;
- определенная – наличие симптомов, характерных для поражения длинных волокон, и признаков поражения тонких волокон, нормальная скорость проведения по икроножному нерву и изменения плотности внутриэпидермальных нервных волокон на уровне лодыжки и/или отклонения от нормы пороговых значений температурной чувствительности стоп [7].

У пациентов с недавно диагностированным СД 2-го типа, включенных в когортное исследование (Германия), были описаны нарушения нервной проводимости, ПВЧ, пороговых значений вибрационной и температурной чувствительности и плотности внутриэпидермальных нервных волокон. Это указывает на параллельное вовлечение в процесс тонких и толстых нервных волокон на ранней стадии ДПН. Сказанное означает, что ДПН следует рассматривать скорее как раннее, нежели как позднее осложнение СД [1, 27]. Для скрининговой диагностики нарушения функции вегетативной (автономной) нервной системы используются шкала нейропатического автономного дефицита и опросники [11].

Из объективных методов выявления автономной недостаточности наиболее информативным считается инструментальный метод количественного вегетативного тестирования (КВТ), который способен вычислить вариабельность частоты сердечных сокращений (ЧСС) с помощью анализа R-R интервалов. Метод КВТ, хотя и информативен в диагностике КАН, имеет ряд недостатков при амбулаторном применении. Речь идет о высокой стоимости, потребности в специальном оборудовании, занимающем много места, времени для проведения и обученного персонала. Предложенные рядом авторов методы диагностики нарушения автономной нервной системы с помощью холтеровского мониторинга ЭКГ с оценкой интервалов R-R также высокоинформативны, но не практичны для рутинного амбулаторного применения из-за высокой себестоимости и трудозатрат по времени и расходным материалам. Впервые методику пульсоксиметрии для диагностики КАН начали применять относительно недавно [11]. Наиболее эффективным в диагностике КАН для выявления дисфункции парасимпатического отдела вегетативной нервной системы является тест мониторингирования вариабельности ЧСС при глубоком дыхании (шесть циклов в минуту), а в диагностике симпатических нарушений у пациентов с КАН целесообразно проведение теста Шелонга [9]. Обладая высокой чувствительностью и специ-

фичностью, методика пульсоксиметрической оценки вариабельности ЧСС при глубоком дыхании позволяет диагностировать ДАН уже на доклиническом этапе и количественно определить степень вегетативной дисфункции, что особенно важно для контроля эффективности лечения ДАН.

Диагностика изолированной нейропатии тонких волокон в рутинной клинической практике затруднена из-за крайне низкой доступности методов объективизации их поражения – конфокальной микроскопии роговицы с компьютеризированным подсчетом плотности волокон цилиарного нерва, биопсии кожи с визуальной оценкой плотности внутриэпидермальных нервных волокон, лазерных или контактных тепловых вызванных потенциалов, количественного сенсорного тестирования. Применение стимуляционной электронейромиографии, позволяющей выявить и оценить поражение быстропроводящих хорошо миелинизированных толстых волокон, при изолированном поражении слабомиелинизированных и немиелинизированных А-дельта- и С-волокон дает ложноотрицательный результат. Во избежание гиподиагностики нейропатии тонких волокон при ДПН, приводящей к установлению ложных диагнозов (соматоформное болевое расстройство, алгическая депрессия, синдром психогенных акропарестезий и т.п.), мы рекомендуем использовать клинические критерии: изменение температурной (холодным металлическим предметом)

NB

Шкала нейропатического автономного дефицита

Отметьте знаком «+» симптом, если он присутствует, но выражен слабо, «++» – выражен умеренно, «+++» – выражен значительно.

1. Предобморочное или обморочное состояние при вставании или долгом стоянии, которое не связано с приемом сосудорасширяющих препаратов или психологическими стрессами (например, видом крови).
2. Повторяющаяся тошнота с рвотой непереваренной пищей, особенно по утрам, не связанная с желудочно-кишечными заболеваниями.
3. Персистирующая диарея, особенно ночью, не связанная с заболеваниями кишечника.
4. Потеря контроля над мочевым пузырем, не связанная с гинекологическими проблемами у женщин или заболеваниями предстательной железы у мужчин.
5. Потеря контроля над прямой кишкой, не связанная с ее заболеваниями.
6. Отсутствие эрекции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе.
7. Отсутствие эякуляции, не связанное с приемом лекарств или операцией на предстательной железе.
8. Сухость глаз, не связанная с лекарственными препаратами или глазными болезнями.
9. Сухость во рту, не связанная с приемом лекарств или заболеваниями полости рта.



и/или болевой (укол зубочисткой) чувствительности в стопах по сравнению с бедром и животом и сопоставление полученных данных с результатами пульсоксиметрического скрининга вариабельности сердечного ритма [2].

«Позитивные» неврологические симптомы отличаются от дефицитарных, или «негативных», симптомов патофизиологией. Первые могут быть связаны с регенерацией нервных волокон, вторые – с их повреждением [28]. Соответственно симптоматические индексы, вероятно, позволяют оценить только тяжесть болевой симптоматики, но не подходят для оценки прогрессирования ДПН. Интенсивность боли и ее изменение в динамике можно оценить по 11-балльной числовой рейтинговой шкале (шкала Лиайкерта) или визуальной аналоговой шкале [28]. Чтобы количественно оценить нейропатическую боль и дифференцировать ее от других типов боли, применяют более детализированные опросники, например PainDetect, LANSS (Лидский опросник для оценки признаков и симптомов нейропатии), NPQ (нейрофизиологический опросник боли), DN4 (опросник Douleur Neuropathique 4) и ID-Pain (опросник для определения характера боли) [28]. Наличие ряда признаков указывает на другие (недиабетические) причины периферической нейропатии и необходимость более тщательного обследования. К этим признакам относят:

- ✓ заметную асимметрию неврологических дефицитарных симптомов;
- ✓ преобладание двигательных нарушений над чувствительными;
- ✓ мононейропатию;
- ✓ признаки поражения черепно-мозговых нервов;
- ✓ быстрое развитие или прогрессирование;
- ✓ ухудшение, несмотря на оптимальный гликемический контроль;
- ✓ преобладание симптомов со стороны верхних конечностей;
- ✓ наличие недиабетической нейропатии в семейном анамнезе;
- ✓ невозможность подтвердить ДПН по данным клинического обследования [1, 29].

Следует помнить об атипичных формах ДПН [84]:

- синдром Эллиенберга характеризуется быстрым развитием и прогрессированием и поражением преимущественно тонких волокон с выраженным болевым синдромом, который может сопровождаться снижением веса и эмоциональными расстройствами;
- синдром Джордана (гипогликемическая нейропатия) – позитивная симптоматика ДПН ухудшается при оптимизации гликемического контроля;
- синдром Брунса – Гарланда (диабетическая амиотрофия), краниальные диабетические нейропатии (III, IV, VI, VII нервов) и торакоабдоминальная (трункальная) нейропатия, проявляющиеся преимущественно асимметричными проксимальными двигательными нарушениями и болевым синдромом. Эти атипичные формы ДПН также характеризуются быстрым развитием.

Туннельные нейропатии при ДПН встречаются в 10–30 раз чаще, чем в общей популяции, но нередко маскируются под дистальные сенсомоторные нарушения. Ультразвуковая диагностика периферических нервов в данной ситуации позволяет провести дифференциальный диагноз.

Один из важных дифференциально-диагностических критериев, позволяющих отличить недиабетические полинейропатии у пациентов с СД от ДПН, – сопоставление степени тяжести полинейропатии с другими осложнениями СД (нефропатия, ретинопатия). Важно, что дыхательные расстройства и фасцикуляции нехарактерны для ДПН, даже для атипичных форм [30, 31]. При проведении дифференциальной диагностики следует прежде всего рассматривать нейропатии, связанные со злоупотреблением алкоголем, уремии, гипотиреозом, моноклональной гаммапатией, дефицитом витамина B₁₂, поражением периферических артерий, злокачественными новообразованиями, воспалительными и инфекционными заболеваниями и приемом препаратов с нейротоксическим эффектом [10, 29, 31]. На практике особое значение для дифференциальной диагностики имеют развернутый общий анализ крови, определение уровня креатинина, С-реактивного белка, тиреотропного гормона, холотранскабаламина, фолиевой кислоты, активности печеночных ферментов и иммуноэлектрофоретический анализ биологических жидкостей [29, 31]. Отметим, что причины полинейропатии могут различаться в разных странах, а также среди населения городских и сельских районов [1, 4].

Лечение ДПН и нейропатической боли

Лечение ДПН базируется на трех основных принципах:

- 1) этиотропная терапия, включающая изменение образа жизни, интенсивный гликемический контроль и коррекцию всех имеющихся у пациента факторов сердечно-сосудистого риска;
- 2) патогенетическая терапия;
- 3) симптоматическая терапия для уменьшения интенсивности боли [30, 32].

Этиотропная терапия

Снижение избыточной массы тела способствует улучшению функции и структуры периферических нервов [27, 33–36]. В исследовании «Контроль диабета и осложнения/эпидемиология диабета, вмешательства и осложнения DCCT/EDIC» (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) показано, что при СД 1-го типа строгий метаболический контроль с достижением близких к норме показателей гликемии успешно задерживает и до некоторой степени предотвращает развитие ДПН. Напротив, влияние строгого метаболического контроля на естественное развитие ДПН при СД 2-го типа выражено значительно меньше. В исследовании Steno-2, в котором анализировали влияние комплексной коррекции факторов сердечно-сосудистого риска на течение осложнений СД, значимого положительного эффекта подобных вмешательств в отношении ДПН не выявлено.



Патогенетическая терапия

Недавние экспериментальные исследования подтверждают многофакторный патогенез диабетической нейропатии [29, 33]. Гипергликемия и дислипидемия приводят к увеличению количества субстратов в митохондриях. Это в свою очередь служит основанием для митохондриальной дисфункции с избыточной продукцией активных форм кислорода и активных карбонильных соединений. Активные формы кислорода и повреждение ДНК в результате карбонильного стресса активируют поли(аденозиндифосфат-рибозу) полимеразу-1. В результате происходят истощение окисленного никотинамидадениндинуклеотида/аденозинмонофосфата и инактивация глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы. Инактивация этого фермента активирует патогенетические пути полиола, гексозамина, протеинкиназы С и конечных продуктов глубокого гликирования. Избыточная продукция активных форм кислорода и активных карбонильных соединений способствует увеличению стресса эндоплазматического ретикулума. Гиперинсулинемия и воспаление также препятствуют нормальной активности сигнального пути инсулина. В конечном итоге развиваются стресс и активация путей воспаления, происходит аномальная экспрессия различных растворимых молекул адгезии и генов, увеличивается количество чувствительных рецепторов цитокинов и хемокинов, активируется апоптоз [1, 33].

В клинической практике рассмотренные выше механизмы делают возможным применение соответствующей патогенетической терапии. В ходе рандомизированных клинических исследований изучали препараты, воздействующие на различные звенья патогенеза ДПН: ингибиторы альдозоредуктазы (алрестатин, сорбинил, поналрестат, толрестат, эпалрестат, зополрестат, зенарестат, фидарестат, ранирестат), альфа-липоевую кислоту (АЛК) и витамин Е (уменьшают окислительный стресс), рубоксистаурин (ингибирует протеинкиназу С-β), гамма-линоленовую кислоту, трандолаприл, аналоги простаглицина (ПГИ₂) (илопрост, берапрост), производные простаглицина (ПГЕ1-аCD), фактор роста нервов, фактор роста эндотелия сосудов, С-пептид, актовегин (ингибирует полиаденозиндифосфат-рибоза-полимеразу) и бенфотиамин (ингибирует накопление КПП) [27, 33, 37]. Отметим, что эти препараты могут быть эффективны даже в условиях гипергликемии. Еще одним их преимуществом является возможность комбинации в низких дозах с достижением аддитивных эффектов, что доказано по меньшей мере на экспериментальных моделях. Во многих странах для лечения ДПН официально одобрены только АЛК [38, 39] и бенфотиамин [40]. Актовегин [41] применяется главным образом в России и странах Восточной Европы, а эпалрестат зарегистрирован только в Японии и Индии [1]. Ингибиторы альдозоредуктазы блокируют активность полиолиного пути. Некоторые препараты этого класса изучались в клинических исследованиях III фазы. Однако большинство этих препаратов либо не показали достаточной эффективности, либо их применение асо-

социировалось со значительными токсическими эффектами [42]. Самым новым препаратом из этой группы является ранирестат, характеризующийся хорошей переносимостью и способностью увеличивать скорость проведения по малоберцовому нерву. Однако на практике в течение двух лет наблюдения его эффективность не превысила эффективность плацебо [43]. Еще одно трехлетнее рандомизированное исследование показало хорошую переносимость эпалрестата. Препарат препятствовал ухудшению ряда показателей (медианная скорость проведения по двигательным волокнам, минимальная латентность F-волны и ПВЧ). Подобное ухудшение наблюдалось в группе пациентов с ДПН, не получавших лечения [44]. По данным анализа подгрупп, препарат более эффективен у пациентов с хорошим метаболическим контролем и менее тяжелыми осложнениями СД [45].

Метаанализ исследований выявил положительное влияние комбинации эпалрестата и АЛК на ряд показателей при ДПН, однако включенные исследования характеризовались небольшим числом участников и низким методологическим качеством [46].

Результаты другого метаанализа показали, что ингибиторы альдозоредуктазы могут быть эффективны главным образом при бессимптомной/легкой автономной кардиальной нейропатии. Однако этот вывод требует подтверждения [1, 47].

Высокая эффективность АЛК при автономной кардиальной ДПН продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании DECAN. В рандомизированных контролируемых исследованиях применения АЛК, обладающей антиоксидантным эффектом, при ДПН снижение выраженности признаков и симптомов нейропатии наблюдалось спустя три недели от начала внутривенного введения АЛК (600 мг/сут). Более того, пероральный прием препарата в течение пяти недель (600 мг/сут) ассоциировался с клинически значимым уменьшением выраженности боли, парестезий и онемения [26, 38, 39, 48–55].

В исследовании по неврологической оценке тироктовой кислоты при диабетической нейропатии NATHAN-1 (Neurological Assessment of Thiocctic Acid in Diabetic Neuropathy) с участием 460 пациентов с СД и в основном бессимптомной ДПН легкой и средней степени отмечалось уменьшение неврологических дефицитарных симптомов через четыре года лечения АЛК [39, 48, 54]. Исследование показало способность АЛК улучшать естественное течение ДПН. На протяжении четырехлетнего периода исследования отмечалась хорошая переносимость препарата [39, 48, 54].

Данные пострегистрационного мониторинга безопасности подтверждают очень хороший профиль безопасности АЛК [38]. Напротив, прием других антиоксидантов, например витамина Е (смеси токотриенолов), не приводит к уменьшению симптомов нейропатии спустя год лечения [56].

Тиамин (витамин В₁) относится к группе водорастворимых витаминов. Он является важнейшим ко-



фактором ряда ферментов, участвующих в метаболизме углеводов [57]. Бенфотиамин (S-бензилтиамин O-монофосфат) – жирорастворимый синтетический S-ацил предшественник тиамина. Он подвергается пассивной абсорбции, быстрее проникает через кишечный барьер и накапливается в более высоких концентрациях в плазме крови и эритроцитах [57]. Согласно экспериментальным данным, активация бенфотиамином транскетолазы приводит к перенаправлению гексозо- и триозофосфатов по пентозофосфатному пути и ингибированию образования КПП, благодаря чему до некоторой степени тормозится развитие хронических осложнений СД [58]. При обоих типах СД часто отмечаются снижение уровня и повышение клиренса тиамина [59, 60].

Эффективность и безопасность бенфотиамин у пациентов с СД и ДПН изучали в четырех рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях продолжительностью 3–12 недель [61–64]. Исследователи оценивали различные суточные дозы и конечные точки. В исследовании BENDIP (Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy) на фоне применения бенфотиамин 300 мг два раза в сутки при ДПН наблюдалось значимое уменьшение симптомов нейропатии через шесть недель. Однако для дозы 300 мг/сут подобный эффект отсутствовал [61]. Исследование BEDIP (Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy) показало уменьшение выраженности симптомов и признаков нейропатии через три недели лечения бенфотиамином в дозе 100 мг четыре раза в сутки [62]. Сходные данные эффективности получены в другом исследовании комбинации бенфотиамин, пиридоксин и цианокобаламина [64]. На фоне применения этой комбинации в течение 12 недель регистрировалось увеличение скорости проведения по двигательным волокнам малоберцового нерва, но улучшения ПВЧ не наблюдалось [63]. Во всех указанных исследованиях отмечалась превосходная переносимость бенфотиамин. Совокупные результаты этих исследований свидетельствуют о том, что бенфотиамин эффективно уменьшает симптомы нейропатии и, возможно, благоприятно влияет на нейропатические дефицитные нарушения и нервную проводимость, а также характеризуется хорошей безопасностью. Оптимальная доза препарата, по данным исследований, – 300 мг два раза в сутки.

У пациентов с СД 1-го типа через четыре недели применения терапевтической комбинации бенфотиамин (300 мг два раза в сутки) и АЛК (600 мг два раза в сутки) снижались уровни биохимических маркеров микрососудистого поражения [65]. В частности, зафиксированы нормализация уровней КПП, снижение уровней гексозамин-модифицированных белков в моноцитах и нормализация активности простациклинсинтазы [65]. Эти результаты говорят о том, что ряд патогенетических механизмов развития ДПН, выявленных в исследованиях на грызунах, наблюдаются и у людей. Следует отметить, что получены данные о возможной связи определенных однонуклеотидных полиморфизмов и ДПН у пациентов с начальными стадиями СД [66].

Таким образом, целенаправленное воздействие на уровень тиамин и активность транскетолазы, а также изучение роли генетических вариаций транскетолазы открывают большие перспективы [67].

Учитывая незначительное количество долгосрочных клинических исследований и соответственно недостаточность доказательств эффективности методов лечения, сложно добиться серьезного прорыва в замедлении прогрессирования диабетической нейропатии с помощью препаратов, разработанных на основе патогенетических концепций. Сохраняется необходимость в получении данных о долгосрочной эффективности таких препаратов и разработке новых метаболических комплексов для структурно-функциональной реабилитации и эффективного лечения ДПН. Речь идет о патогенетических препаратах, действие которых направлено на восстановление пораженных нервов и улучшение проведения возбуждения в нервных клетках, и симптоматических средствах, способствующих уменьшению выраженности болевого синдрома, окислительного стресса, а также стабилизации психоэмоционального состояния.

Комплексные препараты, содержащие никотинамид, кокарбоксилазу, цианокобаламин, трифосаденин динатрия тригидрат (например, препарат Кокарнит), максимально соответствуют современным представлениям о терапии ДПН. Квадрозэффект комбинации указанных компонентов достигается синергизмом их действия.

Никотинамид участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание, участвует в процессах выработки энергии и поддержания гомеостаза, метаболизма воды и электролитов, улучшает энергетический обмен. Никотинамид – компонент ферментов кодегидразы I и кодегидразы II, которые в свою очередь являются переносчиками водорода и участвуют в окислительно-восстановительных процессах. Кодегидраза II принимает участие в переносе фосфата, регулирует процессы фосфорилирования, способствует доставке аденозинтрифосфата в клетки. Никотинамид восстанавливает трофику нервной и других ишемизированных тканей, оказывая сосудорасширяющее действие на уровне мелких сосудов и капилляров. Но в отличие от никотиновой кислоты он лишен выраженного сосудорасширяющего эффекта, и его применение не сопровождается покраснением кожных покровов и чувством прилива к голове. Никотинамид оказывает мягкое седативное действие, применяется при эмоциональных и нервно-психических расстройствах, таких как тревожность, депрессия, снижение концентрации внимания.

Кокарбоксилаза является коферментом, образующимся в организме из поступающего извне витамина B₁. Взаимодействуя с протеином и ионами магния, входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование альфа-кетокислот, ликвидирует метаболический ацидоз. Опосредованно способствует образованию ацетилкофермента А, синтезу нуклеиновых кислот, белков



и липидов. Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы. Улучшает трофику нервной ткани вследствие улучшения ее энергетического баланса. Участвует в переносе кислорода и стимулирует энергетические процессы за счет увеличения его накопления. Модулирует передачу нервного импульса, регулирует перенос натрия через нейрональную мембрану. Увеличивает метаболическую активность кардиомиоцитов, расширяет просвет коронарных сосудов. Усиливает кардиотоническое действие сердечных гликозидов, улучшает их переносимость и усвоение.

Цианокобаламин (витамин В₁₂) в организме превращается в метилкобаламин и 5-дезоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин участвует в превращении гомоцистеина в метионин и S-аденозилметионин – ключевые реакции метаболизма пиримидиновых и пуриновых оснований, а также в переносе одноуглеродистых ферментов. Является необходимым компонентом дезоксирибозы и ДНК, холина, креатина, метионина, регулирует образование карнитина – переносчика свободных жирных кислот из цитоплазмы через мембрану митохондрий. Цианокобаламин относится к регуляторам окисления жирных кислот, предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот в матриксе митохондрий. Участвует в аминокислотном обмене, биосинтезе ацетилхолина, а также ремиелинизации нервных волокон. Оказывает гемопоэтическое действие, повышает регенерацию тканей, регулирует свертывающую систему крови. Цианокобаламин также уменьшает выраженность симптомов, связанных с COVID-19 [50, 51]. Трифосаденина динатрия тригидрат – производное аденозина стимулирует метаболические процессы. Аденозинтрифосфат синтезируется в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и служит основным энергетическим субстратом клетки. Оказывает вазодилатирующий эффект, в том числе на коронарные и мозговые артерии. Улучшает метаболизм и энергообеспечение тканей. Обладает гипотензивным и антиаритмическим действием, улучшает доставку крови к сердечной мышце, участвует в обмене веществ. Под влиянием аденозинтрифосфата снижается артериальное давление, расслабляется гладкая мускулатура, усиливается коронарное и мозговое кровообращение. Аденозинтрифосфат участвует в передаче нервного возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, передаче возбуждения с блуждающего нерва на сердце, улучшает проведение нервных импульсов, облегчает проведение возбуждения в вегетативных узлах. Обладает собственным обезболивающим действием посредством блокады ноцицептивной системы проведения боли. Аденозин ингибирует залповую импульсацию как ноцицептивных, так и неноцицептивных нейронов задних рогов, которая считается отражением меры активации афферентных путей. Этот эффект – результат открытия калиевых каналов с последующей гиперполяризацией постсинаптической мембраны и формированием ингибиторного пост-

синаптического потенциала. Кроме того, аденозин тормозит высвобождение ноцицептивных медиаторов – глутамата, субстанции P и пептида, связанного с геном кальцитонина.

Квадросинергизм агонистов пуриновых рецепторов, витаминов группы B и никотиныида обеспечивает значимое снижение нейропатических симптомов, ремиелинизацию и восстановление проведения нервных импульсов, повышая эффективность терапии и улучшая качество жизни пациентов с ДПН [68].

Данные клинических наблюдательных рандомизированных исследований показывают, что комбинированная терапия препаратом АЛК и комплексным препаратом, содержащим трифосаденин динатрия тригидрат, кокарбоксылазу, цианокобаламин и никотиныид, достоверно и клинически значимо не только приводит к достоверному увеличению уровня антиоксидантных ферментов в крови и существенному улучшению состояния периферической нервной системы, но и снижает уровень гомоцистеина в крови у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с терапией одним лишь препаратом АЛК [69].

Симптоматическое лечение ДПН

Достижение клинически значимого уменьшения интенсивности нейропатической боли у пациентов с ДПН может представлять серьезную проблему для клиницистов. Действительно, применение обычных обезболивающих средств не дает необходимого эффекта. Более того, даже специфическая монотерапия часто недостаточно эффективна [70]. Как правило, обезболивающие препараты назначают поэтапно, добиваясь достаточного уменьшения боли в сочетании с приемлемыми побочными эффектами и соблюдая следующие общие правила [29, 67, 70, 71]:

- ✓ для каждого пациента необходимо подобрать оптимальный препарат, дозу которого следует увеличивать очень аккуратно;
- ✓ только через 2–4 недели применения препарата в адекватной дозе можно сделать вывод об эффективности или неэффективности обезболивания;
- ✓ целесообразно применять комбинации обезболивающих препаратов, особенно с учетом того, что клинически значимый ответ на монотерапию составляет около 50%;
- ✓ необходимо проявлять осторожность в отношении потенциальных лекарственных взаимодействий [1].

Группа NeuPSIG (Special Interest Group on Neuropathic Pain, Специальная группа по нейропатической боли) обновила рекомендации по лечению нейропатической боли [70]. Теперь в качестве препаратов первой линии рассматриваются преимущественно трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, прегабалин и габапентин. Пластыри с лидокаином, пластыри с высокой концентрацией капсаицина и трамадол рекомендуются в качестве терапии второй линии (рекомендация слабой силы). Сильные опиоидные анальгетики и ботулотоксин А предусмотрены для третьей



линии (рекомендация слабой силы). Напротив, недавний систематический обзор показал, что для дулоксетина и венлафаксина имеются доказательства средней силы, для трициклических антидепрессантов и прегабалина/окскарбазепина – доказательства средней и слабой силы [72]. Так, в восьми из 15 исследований прегабалина при болевой форме ДПН значимого уменьшения боли по сравнению с плацебо не отмечалось, а терапия габапентином расценивалась как неэффективная. Аналогично в сравнительном обзоре эффективности, подготовленном для Агентства по изучению и оценке качества медицинского обслуживания (США), только для ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина были получены умеренно сильные доказательства, тогда как эффективность прегабалина и окскарбазепина, атипичных опиоидов, ботулотоксина и АЛК оценивалась как низкая [54].

Интересной альтернативой является местное применение обезболивающих препаратов. Преимущество этого метода состоит в более низкой частоте нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий. Капсаицин, высокоселективный агонист каналов TRPV1 (каналы транзиторного рецепторного потенциала ваннилоидного рецептора 1-го типа), зарегистрирован для применения в виде трансдермальных пластырей с концентрацией 8% [73]. Однако пластыри с капсаицином нельзя накладывать на поврежденную кожу или зону с выраженным нарушением чувствительности. Эффективность гелей, лосьонов или кремов с низкой концентрацией капсаицина (0,025–0,075%) существенно не отличается от плацебо [74–77]. Пластыри с лидокаином 5% применяются для лечения постгерпетической невралгии [78], однако не зарегистрированы для лечения болевой формы ДПН [67, 70, 71].

Строго говоря, капсаицин не является обезболивающим препаратом. Его действие сходно с действием ботулотоксина и заключается в стойкой десенситизации периферических ноцицепторов (ванилоидных рецепторов), однако в отличие от ботулотоксина ТДС с капсаицином оказывает выраженное местное раздражающее действие (по сути химический ожог) и не может применяться в области диабетической стопы с трофическими язвами.

Эпидемия опиоидной зависимости в США и Европе продемонстрировала пагубность принятого подхода, предусматривающего применение опиоидов при неонкологической боли [3, 4]. Помимо привыкания, зависимости, риска передозировки опиоиды усугубляют апноэ сна, ортостатическую гипотензию и парез желудочно-кишечного тракта, что недопустимо в лечении ДПН. Именно поэтому в лечении фармакорезистентной боли при ДПН необходим мультидисциплинарный подход с тщательной диагностикой причин хронической боли, выявлением ноцицептивных болевых синдромов (артритов, тендинитов, энтезитов), новообразований и туннельных нейропатий, лечение которых проводится по иным алгоритмам, чем боли при ДПН. Особое внимание необходимо уделять психо-

логическому состоянию пациентов с осложнениями СД. Наличие тревоги, депрессии, катастрофизации, кинезиофобии, дезадаптивных стратегий преодоления боли требует психологической коррекции – когнитивной реконструкции.

В целом адекватного обезболивающего эффекта на фоне монотерапии удается добиться не более чем у 50% пациентов с болевой формой ДПН [70, 71]. Следовательно, при недостаточной эффективности монотерапии и/или непереносимости высокой дозы препарата целесообразно назначать комбинированную терапию. При таком подходе можно воздействовать на различные патогенетические механизмы боли и добиваться более выраженного обезболивающего эффекта в сочетании с меньшими побочными эффектами. Установлено, что комбинированная терапия превосходит монотерапию по эффективности, но не во всех исследованиях это подтверждается [1, 79, 80].

Резюме по методам лечения ДПН

Лечение хронической болевой ДПН остается серьезной проблемой в силу недостаточности доказательной базы в отношении долгосрочной эффективности лечения и применения комбинированной терапии, незначительного числа прямых сравнительных исследований и непереносимости лекарственных препаратов [79, 81]. Перспективным направлением считается применение комбинаций препаратов симптоматической и патогенетической терапии. Но и здесь мы не располагаем достаточной информацией [82].

С учетом того что фармакотерапия недостаточно эффективна, применяются также немедикаментозные методы лечения, несмотря на низкий уровень доказательности их целесообразности [52]. К таким методам относятся психологическая поддержка, акупунктура, физиотерапия и чрескожная электростимуляция нервов или мышц. Наиболее эффективным методом психологической коррекции пациентов с осложнениями СД является когнитивная реконструкция, позволяющая вывести в зону осознанности дезадаптивные установки, лежащие в основе выученной беспомощности, безнадежности и «незаслуженности» при фармакорезистентных состояниях. В наиболее тяжелых случаях инвазивная стимуляция задних столбов спинного мозга (SCS) может значительно уменьшить боль и тем самым улучшить качество жизни пациентов [1, 73].

Заключение

Трудности, связанные с лечением и диагностикой ДПН, сохраняются. Необходимы эффективные стратегии, направленные на их устранение, наряду с организацией адекватной системы подиатрической и неврологической помощи. Комплексное лечение ДПН должно проводиться с учетом индивидуального профиля риска и включать патогенетическую и обезболивающую терапию (при необходимости комбинированную), а также немедикаментозные методы [10, 11, 30, 32].



Результаты систематических обзоров об эффективности вмешательств при нейропатической боли, на которых базируются современные рекомендации, часто не позволяют сделать окончательных выводов [84]. Поэтому необходимы постоянное обновление и согласование терапевтических алгоритмов, что будет способствовать внедрению подходящих и эффективных методов лечения в рутинную клиническую практику [1].

Неуклонно возрастающее бремя СД – актуальная проблема общественного здравоохранения как на региональном, так и на мировом уровне. Основной задачей является обеспечение контроля и оценки эффективности национальных планов по борьбе с СД за счет расширения возможностей информационных систем, адекватно оценивающих результаты подобных вмешательств [85]. Для снижения бремени, связанного с ДПН и ее последствиями, необходимы адекватное рассмотрение и реализация стратегий, направленных на раннее выявление и профилактику этого осложнения в национальных планах по борьбе с СД [1, 21, 86].

В целом подходы к диагностике и лечению ДПН в России и странах Европы, Азии и США совпадают. Акцент делается на мультидисциплинарном подходе и назначении комбинированной симптоматической, патогенетической и этиотропной терапии (в зависимости от коморбидности, формы и степени тяжести ДПН и преобладающей симптоматики). Терапевтический нигилизм, основанный на существовании якобы точки невозврата в метаболизме периферического нерва при тяжелых стадиях ДПН, в мире не практикуется: отказ от проведения терапии не может объясняться тяжелыми стадиями ДПН [21, 86]. Национальные планы по борьбе с осложнениями СД должны быть направлены на обучение врачей широкого профиля (не только неврологов и эндокринологов) ранней диагностике сенсомоторных и автономных проявлений ДПН, а также информирование и обучение пациентов самодиагностике таких осложнений для раннего выявления бессимптомной ДПН. *

Литература

1. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diabetes Care*. 1988; 11: 592–597.
2. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40: 136–154.
3. Ziegler D., Papanas N., Vinik A.I., et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb. Clin. Neurol.* 2014; 126: 3–22.
4. Malik R.A., Andag-Silva A., Dejthevaporn C., et al. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: a focus on diabetic neuropathy. *J. Diabetes Investig.* 2020; 11: 1097–1103.
5. Nitiyanant W., Chetthakul T., Sang-A-kad P., et al. A survey study on diabetes management and complication status in primary care setting in Thailand. *J. Med. Assoc. Thai.* 2007; 90: 65–71.
6. Nguyen K.T., Diep B.T.T., van Nguyen D.K., et al. A cross-sectional study to evaluate diabetes management, control and complications in 1631 patients with type 2 diabetes mellitus in Vietnam. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 2020; 40: 70–79.
7. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J., et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2285–2293.
8. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., et al. 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: 464–469.
9. Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Оптимизация диагностики кардиоваскулярной автономной невропатии при диабете и метаболическом синдроме. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17 (1): 127–131.
10. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. и др. Алгоритмы диагностики и лечения хронических вегетативных невропатий. *Нервные болезни*. 2019; 3: 30–37.
11. Баринов А.Н., Новосадова М.В. Вегетативная невропатия при сахарном диабете: клиника, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 3 (2): 25–33.
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: 1253–1262.
13. Coppini D.V., Bowtell P.A., Weng C., et al. Showing neuropathy is related to increased mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model. *J. Clin. Epidemiol.* 2000; 53: 519–523.
14. Abbott C.A., Vileikyte L., Williamson S., et al. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*. 1998; 21: 1071–1075.
15. Young L.H., Wackers F.J.T., Chyun D.A., et al. 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: 1547–1555.
16. Brownrigg J.R.W., de Lusignan S., McGovern A., et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014; 100: 1837–1843.
17. 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: 721–727.



18. Bongaerts B.W.C., Rathmann W., Heier M., et al. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1141–1146.
19. Ziegler D., Landgraf R., Lobmann R., et al. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 139: 147–154.
20. Deerochanawong C., Ferrario A. Diabetes management in Thailand: a literature review of the burden, costs, and outcomes. *Global Health*. 2013; 9: 11.
21. Ахмадеева Л.Р., Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н. и др. «Точка невозврата» при диабетических полиневропатиях: опасное заблуждение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119 (8): 98–107.
22. Kulkantrakorn K., Lorsuwansiri C. Sensory profile and its impact on quality of life in patients with painful diabetic polyneuropathy. *J. Neurosci. Rural. Pract.* 2013; 4: 267–270.
23. Martina I.S.J., van Koningsveld R., Schmitz P.I.M., et al. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1998; 65: 743–747.
24. Feldman E.L., Stevens M.J., Thomas P.K., et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994; 17: 1281–1289.
25. Young M.J., Boulton A.J., Macleod A.F., et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993; 36: 150–154.
26. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. *Diabetologia*. 1995; 38: 1425–1433.
27. Herder C., Roden M., Ziegler D. Novel insights into sensorimotor and cardiovascular autonomic neuropathy from recent-onset diabetes and population-based cohorts. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019; 30: 286–298.
28. Bennett M.I., Attal N., Backonja M.M., et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007; 127: 199–203.
29. Ziegler D., Keller J., Maier C., et al. Diabetic neuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2014; 122: 406–415.
30. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Солоха О.А. и др. Диабетическая полиневропатия: современный алгоритм ведения пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019; 11 (2): 100–105.
31. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н., Строков И.А. Типичные и атипичные формы диабетических полиневропатий. *Эффективная фармакотерапия*. 2018; 11: 16–23.
32. Строков И.А., Фокина А.С., Ахмеджанова Л.Т. и др. Выбор лекарственной терапии при дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатии у больных сахарным диабетом. *Нервные болезни*. 2018; 2: 18–25.
33. Bohnhoff G.J., Herder C., Strom A., et al. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy. *Endocr. Rev.* 2019; 40: 153–192.
34. Martin C.L., Albers J.W., Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014; 37: 31–38.
35. Boussageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M., et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011; 343: d4169.
36. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.-H., et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
37. Boulton A.J.M., Kempner P., Ametov A., et al. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2013; 29: 327–333.
38. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother.* 2014; 15: 2721–2731.
39. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J., et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2054–2060.
40. Balakumar P., Rohilla A., Krishan P., et al. The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacol. Res.* 2010; 61: 482–488.
41. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1479–1484.
42. Chalk C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD004572.
43. Polydefkis M., Arezzo J., Nash M., et al. Safety and efficacy of ranirestat in patients with mild-to-moderate diabetic sensorimotor polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2015; 20: 363–371.
44. Hotta N., Akanuma Y., Kawamori R., et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Al dose Reductase Inhibitor – Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care*. 2006; 29: 1538–1544.
45. Hotta N., Kawamori R., Fukuda M., et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diabetic neuropathy. *Diabet. Med.* 2012; 29: 1529–1533.
46. Zhao M., Chen J.-Y., Chu Y.-D., et al. Efficacy of epalrestat plus α -lipoic acid combination therapy versus monotherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *Neural. Regen. Res.* 2018; 13: 1087–1095.



47. Hu X., Li S., Yang G., et al. Efficacy and safety of aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9: e87096.
48. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet. Med.* 2004; 21: 114–121.
49. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2011; 7: 377–385.
50. Mijnhout G.S., Kollen B.J., Alkhalaf A., et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2012; 2012: 456279.
51. Cakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W., et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.* 2016; 33: 1466–1476.
52. Amato Nesbit S., Sharma R., Waldfogel J.M., et al. Non-pharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr. Med. Res. Opin.* 2018; 35: 1–11.
53. Nguyen N., Takemoto J.K. A Case for α -lipoic acid as an alternative treatment for diabetic polyneuropathy. *J. Pharm. Sci.* 2018; 21: 192s–199s.
54. Dy S.M., Bennett W.L., Sharma R., et al. Preventing complications and treating symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Rockville (MD). Agency for Healthcare Research and Quality (US). 2017; Report No 17-EHC005-EF.
55. El-Nahas M.R., Elkannishy G., Abdelhafez H., et al. Oral alpha lipoic acid treatment for symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2020.
56. Hor C.P., Fung W.Y., Ang H.A., et al. Efficacy of oral mixed tocotrienols in diabetic peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 444–452.
57. Xie F., Cheng Z., Li S., et al. Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *J. Clin. Pharmacol.* 2014; 54: 688–695.
58. Hammes H.-P., Du X., Edelstein D., et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat. Med.* 2003; 9: 294–299.
59. Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R., Al Ali H., et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia.* 2007; 50: 2164–2170.
60. Anwar A., Ahmed Azmi M., Siddiqui J.A., et al. Thiamine level in type I and type II diabetes mellitus patients: a comparative study focusing on hematological and biochemical evaluations. *Cureus.* 2020; 12: e8027.
61. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2008; 116: 600–605.
62. Haupt E., Ledermann H., Knopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 43: 71–77.
63. Stracke H., Lindemann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1996; 104: 311–316.
64. Ledermann H., Wiedey K.D. Behandlung der manifesten diabetischen Polyneuropathie. Therapeutische Wirkung des neurotrophen Vitamin-B-Komplexes B1-B6- B12 Treatment of manifest diabetic polyneuropathy. Therapeutic effect of the neurotropic vitamin B complex B1-B6-B12. *Therapiewoche.* 1989; 39: 1445–1449.
65. Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus α -lipoic acid normalizes complication-causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2008; 51: 1930–1932.
66. Ziegler D., Schleicher E., Strom A., et al. Association of transketolase polymorphisms with measures of polyneuropathy in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017; 33: e2811.
67. Spallone V. Might genetics play a role in understanding and treating diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017; 33: e2882.
68. Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Кокарнит – высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 10–16.
69. Аметов А.С., Косян А.А., Пашкова Е.Ю., Пьяных О.П. Преимущество применения комплексной терапии диабетической полиневропатии у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019; 8 (3): 8–14.
70. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S., et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 162–173.
71. Ziegler D., Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J. Diabetes Complicat.* 2015; 29: 146–156.
72. Waldfogel J.M., Nesbit S.A., Dy S.M., et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology.* 2017; 88: 1958–1967.
73. Bonezzi C., Costantini A., Cruccu G., et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. *Expert Opin. Pharmacother.* 2020; 21: 1377–1387.
74. Kulkantrakorn K., Lorsuwansiri C., Meesawatson P. 0.025% capsaicin gel for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *Pain Pract.* 2013; 13: 497–503.
75. Kulkantrakorn K., Chomjit A., Sithinamsuwan P., et al. 0.075% capsaicin lotion for the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *J. Clin. Neurosci.* 2019; 62: 174–179.



76. Scheffler N.M., Sheitel P.L., Lipton M.N. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 1991; 81: 288–293.
77. Tandan R., Lewis G.A., Krusinski P.B., et al. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. Diabetes Care. 1992; 15: 8–14.
78. Brix Finnerup N., Hein Sindrup S., Staehelin Jensen T. Management of painful neuropathies. Handb. Clin. Neurol. 2013; 115: 279–290.
79. Chaparro L.E., Wiffen P.J., Moore R.A., et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 7: CD008943.
80. Tesfaye S., Wilhelm S., Lledo A., et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN study» – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain. 2013; 154: 2616–2625.
81. Watson C.P.N., Gilron I., Sawynok J. A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. Pain Res. Manag. 2010; 15: 147–157.
82. Rhee S.-J., Lee H., Ahn L.Y., et al. Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between pregabalin and thioctic acid in healthy volunteers. Clin. Ther. 2018; 40: 1720–1728.e2.
83. Pollard E.M., Lamer T.J., Moeschler S.M., et al. The effect of spinal cord stimulation on pain medication reduction in intractable spine and limb pain: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. J. Pain Res. 2019; 12: 1311–1324.
84. Dosenovic S., Jelicic Kadic A., Miljanovic M., et al. Interventions for neuropathic pain: an overview of systematic reviews. Anesth. Analg. 2017; 125: 643–652.
85. Richardson E., Zatelet J., Nolte E., on behalf of joint action CHRODIS. Policy brief: national diabetes plans in Europe: what lessons are there for the prevention and control of chronic diseases in Europe? Copenhagen, Denmark: National Institute of Public Health (Ljubljana, Slovenia) and World Health Organization, Regional Office for Europe, 2016 // www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/307494/National-diabetes-plans-Europe.pdf.
86. Баринов А.Н., Халимова А.А., Туруспекова С.Т. «Точка невозврата» при диабетических полиневропатиях: заблуждение или преступление? Международный консенсус. Медицина (Алматы). 2020; 1–2 (211–212): 75–84.

Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of Diabetic Polyneuropathy

A.N. Barinov, PhD, Yu.B. Telysheva, PhD, Ye.V. Emikh, L.S. Moshkhoeva, PhD

Medical Academy of MEDSI Group of Companies, Moscow

Contact person: Aleksey N. Barinov, mmom-mc@mail.ru

Diabetic sensorimotor polyneuropathy (DPN) is encountered in approximately one-third of people with diabetes. This, in turn, might markedly decrease their quality of life, mainly owing to neuropathic pain and foot ulcerations. Unfortunately, DPN is still not adequately diagnosed and treated. Its management has three priorities: 1) lifestyle improvement, near-normoglycemia and multifactorial cardiovascular risk intervention; 2) pathogenesis-oriented pharmacotherapy; 3) symptomatic alleviation of pain. Those triumvirate of sanity-based medicine – symptomatic, disease-modifying and etiology-oriented treatment reinforce each other in DPN management: lifestyle improvement and multifactorial cardiovascular risk intervention is impossible without symptomatic orthostatic hypotension correction and alleviation of pain. Pathogenesis-oriented pharmacotherapy with α -lipoic acid, ipidacrine, benfotiamine wouldn't be so effective without lifestyle improvement and near-normoglycemia. Nevertheless, disease-modifying therapy improving the function of peripheral nerve fibers may finally substitute symptomatic treatment of neuropathic pain and autonomic disorders.

Intensive diabetes therapy showed evidence for favorable effects on the incidence and deterioration of DPN in type 1 diabetes, but not type 2 diabetes. Among pathogenesis-oriented treatments, α -lipoic acid, actovegin, benfotiamine and epalrestat are currently authorized to treat DPN in several countries.

Symptomatic therapy uses analgesics, notably antidepressants, opioids and anticonvulsants, reducing pain by $\geq 50\%$ in approximately 50% of individuals, but might be limited, particularly by central nervous system-related adverse events. Local treatment with the capsaicin 8% patch might offer an alternative. In addition to pain relief, therapy should improve sleep, mobility and quality of life. In conclusion, multimodal treatment of DPN should consider the individual risk profile, pathogenetic treatment and pain management using pharmacotherapy (combinations, if required), as well as non-pharmacological options. Opioid epidemic in USA and Europe showed tremendous misuse and multiple side effects of prescribed opioids for the treatment of chronic noncancer pain. Besides the abuse and overdose those drugs cause sleep apneas, orthostatic hypotension, decreased GI-motility etc. Thus, gabapentin and SSNRI stay the first line symptomatic therapy for neuropathic pain in Russia. Capsaicin 8% patch in DPN showed low efficacy and local adverse effects, but lidocaine 5% patches are currently in use. Botulinotherapy is becoming more popular for the correction of neuropathic pain syndrome.

Key words: diabetic polyneuropathy, diagnosis, pharmacotherapy

Кокарнит®

Трифосаденин 10 мг
Никотинамид (PP) 20 мг
Кокарбоксилаза (B₆) 50 мг
Цианокобаламин (B₁₂) 500 мкг



ЛП-002839

3 флакона препарата
3 ампулы с растворителем



**КВАДРОЭФФЕКТ
КОМПОЗИЦИИ
КОМПОНЕНТОВ
КОКАРНИТ®**

Оригинальный метаболический комплекс для структурно-функциональной реабилитации и эффективного лечения полинейропатий, в т.ч. диабетической

- Улучшает аксональный транспорт и способствует ремиелинизации нервных волокон
- Доказанно улучшает нервную проводимость
- Уменьшает степень оксидативного стресса
- Оказывает нейрометаболический, регенеративный и антигипоксанта́ный эффекты
- Снижает субъективные и клинические проявления диабетической полинейропатии
- Улучшает качество жизни пациентов

Реклама

1. Девликамова Ф. И. Эффективность влияния препарата Кокарнит на состояние периферических нервов при лечении пациентов с диабетической полинейропатией. Журнал неврологии и Психиатрии им. Корсакова, 11, 2016.
2. Мкртумян А.М., и др. Практические возможности применения препарата Кокарнит в лечении диабетической полинейропатии. «Эффективная фармакотерапия» выпуск "Эндокринология" №4 2016.
3. А.Б. Данилов и др. Исследование комбинированного метаболического препарата «Кокарнит» в лечении диабетической полинейропатии. "Manage Pain" №1, 2018.
4. Гацких И.В. и др. Динамика неврологических нарушений на фоне комбинированной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Журнал неврологии и Психиатрии им. Корсакова, 6, 2018.



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company