



Особенности диагностики и лечения диабетической полинейропатии у пожилых пациентов

В.Н. Храминин, к.м.н., И.Ю. Демидова, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Владимир Николаевич Храминин, Khramilin_RGMU@mail.ru

Для цитирования: Храминин В.Н., Демидова И.Ю. Особенности диагностики и лечения диабетической полинейропатии у пожилых пациентов // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 42–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-12-42-54

Диабетическая полинейропатия (ДПН) признана одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД). Частота ее встречаемости значительно выше среди пожилых пациентов с СД 2 типа. Пожилой возраст является независимым фактором риска развития ДПН, так же как длительность СД и повышенный уровень гликированного гемоглобина. Возрастное снижение периферической чувствительности и сопутствующие когнитивные нарушения обуславливают сложность диагностики ДПН, особенно субклинических форм. У пожилых пациентов с СД 2 типа высока частота сочетанного поражения периферической нервной системы.

Профилактика развития и прогрессирования ДПН включает строгий гликемический контроль, контроль дислипидемии и артериальной гипертензии, отказ от курения, прием аспирина в малых дозах, умеренное потребление алкоголя и уход за ногами. Большое значение отводится регулярным физическим нагрузкам, что способствует замедлению прогрессирования ДПН и уменьшению выраженности болевого синдрома. Целями лечения болевой ДПН являются снижение выраженности болевой симптоматики на 30–50%, улучшение сна и качества жизни, сохранение социальной активности пациентов.

В качестве препаратов первой линии при болевой ДПН рассматриваются амитриптилин, дулоксетин, прегабалин и габапентин. Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуального профиля риска пациента. Амитриптилин не рекомендован у лиц старше 65 лет. Назначение дулоксетина требует мониторинга потенциальных лекарственных взаимодействий и функции печени. При назначении прегабалина и габапентина необходимо учитывать скорость клубочковой фильтрации и риск задержки жидкости. Группа особого внимания – пациенты с значительно сниженной функцией почек и хронической сердечной недостаточностью. Тиоктовая кислота является эффективным средством лечения болевой ДПН и имеет ряд преимуществ по сравнению с классическими антиноцицептивными препаратами у лиц пожилого возраста. У пожилых пациентов следует отдавать предпочтение местным средствам, а также препаратам и методам с ограниченной эффективностью, так как системные риски от их применения незначительны, а потенциальная польза сохраняется.

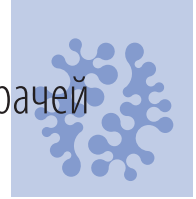
Ключевые слова: сахарный диабет, пожилой возраст, диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль, диагностика диабетической полинейропатии, лечение болевой диабетической полинейропатии

Введение

Диабетическая полинейропатия (ДПН) является одним из наиболее распространенных осложнений сахарного диабета (СД).

Частота ее встречаемости значительно выше среди пожилых пациентов с СД 2 типа [1]. Так, в данной популяции ДПН выявляется в среднем в 50% случаев. Пожилой

возраст признан независимым фактором риска развития ДПН, наравне с длительностью СД и повышенным уровнем гликированного гемоглобина [2].



В исследовании по оценке затрат на лечение ДППН, проведенном в 2003 г. в США, установлено, что его стоимость составляла почти 11 млрд долларов. На долю пожилых пациентов с СД 2 типа приходилось 92,5% исследуемой популяции и 93,1% (10,2 млрд долларов) общей суммы расходов на лечение [3].

В ряде исследований продемонстрирована высокая распространенность ДППН не только при СД 2 типа, но и при предиабете (10–30%), что требует пересмотра групп для скрининга данного осложнения [4].

Следует отметить, что у половины больных ДППН протекает бессимптомно и может быть выявлена лишь при тщательном обследовании. В то же время около трети пациентов с ДППН имеют выраженную болевую симптоматику, резко снижающую качество жизни и требующую немедленного лечения. Распространенность хронической болевой ДППН также увеличивается с возрастом, продолжительностью течения диабета и ухудшением гликемического контроля [5].

Особенности патогенеза и диагностики ДППН

К возможным биологическим механизмам, ассоциированным с развитием СД и ДППН, относят снижение физической активности, сопутствующую саркопению и инсулинорезистентность. Избыточное накопление конечных продуктов гликозилирования нарушает функции белков, факторов роста, эндоневральный транспорт, способствует нейродегенерации, развитию эндотелиальной дисфункции и изменяет агрегацию тромбоцитов (табл. 1) [6, 7].

Нарушение соотношения оксидативного стресса и активности антиоксидантной системы рассматривается как потенциальный механизм раннего поражения периферической нервной системы при предиабете и СД. Роль оксидативного стресса в процессе старения нервной системы и развитии ДППН признается ведущей [6]. В усло-

виях оксидативного стресса угнетается синтез оксида азота, являющегося основным медиатором вазодилатации, происходит активация ядерного фактора каппа В, инициирующего выделение субстанций, еще в большей степени ухудшающих кровоток.

Выраженность оксидативного стресса зависит не только от гипергликемии, но и от таких параметров, как возраст, нутриенты (токсичные вещества, жиры, недостаток витаминов), ожирение, генетически детерминированные факторы, в частности определяющие активность ключевых ферментных систем антиоксидантной защиты.

Значимую роль в инициации поражения периферической нервной системы при гипергликемии отводят субклиническому воспалению. Его маркеры более выражено изменены у пожилых пациентов [8]. У лиц пожилого возраста с СД 2 типа высока частота сочетанного поражения периферической нервной системы. Оно может быть обусловлено алкоголем, дефицитом витамина В₁₂, гипотиреозом, токсическим воздействием (химиотерапия, другие лекарственные препараты), дефицитом витамина D и др. Наиболее тяжелое течение полинейропатии отмечается при сочетании СД 2 типа с авитаминозом В₁₂, хроническим алкоголизмом и дислипидемией [9].

В ряде случаев необходимо проведение дифференциальной диагностики [10, 11]:

- асимметрия симптомов и признаков;
- преобладание моторной симптоматики;
- начало с поражения верхних конечностей;
- быстрое прогрессирование симптоматики и неврологического дефицита, несмотря на адекватный метаболический контроль;
- наличие сопутствующих заболеваний с возможностью поражения периферической нервной системы;
- хроническое употребление алкоголя;
- медикаментозное и токсическое воздействие в анамнезе (прием метформина в дозе > 2 г/сут три года и более, цитостатиков, химиотерапия, воздействие тяжелых металлов);
- отягощенный семейный анамнез в отношении нейропатии;
- наличие других неврологических синдромов вне рамок ДППН.

С возрастом происходит уменьшение числа периферических нервных волокон, в первую очередь толстых миелинизированных, их частичная демиелинизация, уменьшение расстояния между перехватами Ранвье [12]. Дегенеративные процессы затрагивают и аксоны, происходит валлеровское перерождение, замедление аксоплазматического

Таблица 1. Патофизиология старения и предиабета/СД, ДППН

Факторы, способствующие развитию предиабета и/или СД	Факторы, способствующие развитию ДППН
Снижение физической активности Увеличение массы жировой ткани Уменьшение мышечной массы Инсулинорезистентность	Усиление процессов неэнзиматического гликозилирования и избыточное накопление конечных продуктов гликозилирования Повышение активности альдозоредуктазы Активация оксидативного стресса Нарушение устойчивости к оксидативному стрессу Нарушение эндоневральной микроциркуляции Нарушение процессов нейрогенерации



тока. Число и размер сенсорных нейронов в ганглиях задних корешков также уменьшаются, в наибольшей степени страдают волокна, проводящие вибрационную чувствительность. Поэтому в 70 лет снижение ахилловых рефлексов и порога вибрационной чувствительности считается нормой, у молодых – признаком ДПН. У пациентов пожилого возраста также отмечается снижение тактильной чувствительности. При проведении электронейромиографии (ЭНМГ) у них фиксируют более низкие показатели скорости распространения возбуждения по сравнению с лицами молодого возраста [13–16]. Возрастное снижение периферической чувствительности и сопутствующие когнитивные нарушения создают определенные сложности в оценке жалоб, а также в использовании опросников и шкал. Особенно затруднена диагностика субклинического поражения периферической и автономной нервной системы. У пожилых пациентов диагностическая ценность теста с монофиламентом 10 г снижена, поэтому его недостаточно для установления ДПН [17, 18]. Однако могут использоваться разные скрининговые методики оценки тактильной чувствительности, целесообразна оценка тактильной чувствительности в десяти точках, определение уровня потери тактильной чувствительности. Следует также учитывать возрастные нормы снижения вибрационной чувствительности: для лиц в возрасте от 61 до 85 лет – 3,5 балла и более, старше 85 лет – более трех баллов [19].

Таким образом, клиническая оценка состояния должна включать тщательный сбор анамнеза и жалоб, определение температурной, болевой, вибрационной чувствительности с использованием камертона с частотой 128 Гц, а также тактильной чувствительности с помощью монофиламента 10 г.

Для диагностики ДПН, выраженности сенсорных нарушений и симптоматики могут использоваться валидизированные

опросники и шкалы, в частности Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (Michigan Neuropathy Screening Instrument – MNSI), опросник нейропатической боли (Douleur Neuropathique 4 questions – DN4), шкала нейропатических нарушений (Neuropathy Disability Score – NDSm), шкала неврологических симптомов (Neuropathy Symptom Score – NSS), визуальная аналоговая шкала (ВАШ). MNSI был создан для ранней диагностики диабетической нейропатии. Он обладает высокой чувствительностью и специфичностью. При суммарном индексе семь баллов и более высока вероятность ДПН и рекомендовано обследование, если в ходе последнего индекс составляет 2,5 балла и более, может быть установлена ДПН [20]. Для более точной диагностики может быть занижена точка отсчета: четыре балла и более по MNSI и более двух баллов при осмотре [21, 22]. Диагноз ДПН возможен, если $NDSm \geq 3,0$ или $MNSI > 2,5$, диагноз болевой ДПН вероятен, если $NDSm \geq 3$ или $MNSI \geq 2,5$ плюс $NSS \geq 3,0$ [19].

Стандартные исследования нервной проводимости считаются методом выбора, поскольку являются специфичными, чувствительными и воспроизводимыми при диагностике нарушения нервной функции. Однако инструментальные аппаратные методы, в частности ЭНМГ, следует рассматривать не как средства для первичной диагностики, а как средства для подтверждения диагноза. Они необходимы преимущественно для дифференциальной диагностики с другими формами поражения периферической нервной системы [4].

Тонкие волокна первично могут поражаться на ранней стадии СД, что приводит к раннему снижению болевой и температурной чувствительности [23]. Кроме того, у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе полинейропатия чаще ограничивается поражением только тонких нервных волокон, тогда как у пациентов с СД имеется сочетанное поражение тонких

и крупных нервных волокон, что и будет определять клиническую картину и диагностические подходы (табл. 2) [24–26]. Нейропатия тонких волокон часто не выявляется стандартными электрофизиологическими методами, поэтому следует применять другие методы количественной оценки периферической дисфункции тонких волокон.

Возрастные изменения затрагивают не только периферическую нервную систему, но и вегетативную. Так, у пожилых пациентов значительно чаще выявляются автономные нарушения: сухость кожи, риск нераспознанной гипогликемии, безболевая ишемия миокарда, ортостатическая гипотензия, гастропарез, урогенитальные нарушения. В первую очередь нарушаются автономная регуляция сердечно-сосудистой деятельности, в частности парасимпатическая иннервация сердца, симпатический ответ на физические нагрузки, регуляция артериального давления [27]. Кардиальная автономная нейропатия определяет высокую смертность пациентов с СД. Согласно результатам шестилетнего наблюдательного исследования, смертность среди пациентов с СД и кардиальной автономной нейропатией составляла 29%, тогда как среди пациентов с СД без кардиальной автономной нейропатии – всего 6% [28].

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что полинейропатия у пожилых пациентов даже без СД ассоциируется с худшим физическим здоровьем, снижением мышечной и костной массы и увеличением риска падений [29–31]. У лиц с ДНП неустойчивость при ходьбе и риск падений зависят от степени поражения толстых миелинизированных нервных волокон, приводящего к сенситивной атаксии [32]. ДПН также повышает риск развития синдрома диабетической стопы и нейроостеоартропатии, поэтому у пожилых пациентов с СД необходим регулярный контроль состояния стоп.

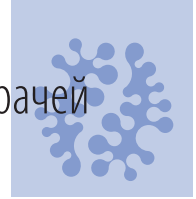


Таблица 2. Клиническая картина и методы диагностики поражения разных типов нервных волокон при ДПН

Тип нервных волокон	Характерная симптоматика	Объективные признаки/методы диагностики	Общие признаки
Тонкие	Боль поверхностная Жжение Кожная гиперестезия Парестезии Аллодиния Колющие боли Признаки автономной дисфункции	Снижение болевой чувствительности Снижение температурной чувствительности Снижение чувствительности к монофиламенту 10 г (4,17 Semmes Weinstein) Изменение автономных тестов Изменение при количественном сенсорном тестировании порогов температурной и болевой чувствительности Конфокальная корнеальная микроскопия Биопсия кожи (для оценки интраэпидермальной плотности нервных волокон) Нарушение функциональных тестов автономной нервной системы	Симметричность Дистальная локализация симптомов и признаков Усиление симптоматики вечером и ночью Сопутствующие микрососудистые осложнения СД (ретинопатия) ДПН – диагноз исключения Увеличение риска развития синдрома диабетической стопы
Толстые	Боль глубокая, сверлящего, тянущего характера, схваткообразная Сенсорная атаксия Возможно безболевого течения (> 50% пациентов)	Снижение вибрационной чувствительности Снижение проприоцептивной чувствительности Ослабление рефлексов Снижение тактильной чувствительности к монофиламенту 10 г (5,07 Semmes Weinstein) ЭНМГ (для оценки снижения нервной проводимости по результатам) Биотензиометрия	

Профилактика и лечение болевой ДПН

Стратегии, которые были предложены для профилактики развития и прогрессирования ДПН, включают строгий гликемический контроль, контроль дислипидемии и артериальной гипертензии, отказ от курения, прием аспирина в малых дозах, умеренное потребление алкоголя и уход за ногами [33]. Гликемический контроль может быть наиболее эффективным средством для замедления прогрессирования или развития ДПН у пациентов с СД 1 типа [34, 35]. В то же время, согласно данным Кокрановского обзора, интенсивный контроль уровня глюкозы в крови у пациентов с СД 2 типа значимо не уменьшал частоту развития клинической нейропатии. Однако он значительно снижал частоту нарушения нервной проводимости и вибрационной чувствительности. Таким образом, агрессивное лечение гипергликемии может отсрочить начало ДПН у таких пациентов. Тем не менее следует учитывать, что при интенсивной терапии значительно повышается риск

гипогликемии, которая может привести к негативным последствиям со стороны центральной нервной системы и увеличению смертности [36]. В более позднем метаанализе результатов исследований ACCORD, ADVANCE, UKPDS и VADT (в среднем период наблюдения – пять лет) установлено, что интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД 2 типа снижал риск развития осложнений со стороны органов зрения и почек, но не риск поражения периферической нервной системы [37]. Более того, согласно рекомендациям по лечению СД у пожилых пациентов, при наличии значимой сопутствующей патологии и/или когнитивных нарушений устанавливаются целевые значения гликемии, далекие от нормогликемии, что делает призрачным влияние такого гликемического контроля на риск развития и прогрессирования ДПН [38, 39].

Метаболический синдром также рассматривается как фактор риска развития ДПН [40, 41]. С учетом его высокой распространенности среди пожилых пациентов,

40% в возрасте старше 60 лет [42], для снижения риска развития и прогрессирования полинейропатии целесообразна коррекция компонентов метаболического синдрома.

Регулярные физические нагрузки способствуют замедлению темпов прогрессирования ДПН, увеличению интраэпидермальной плотности нервных окончаний и уменьшению выраженности болевого синдрома [43]. Кроме того, физические упражнения наряду со снижением массы тела приводят к уменьшению симпатической стимуляции, характерной для метаболического синдрома [44].

Целями лечения болевой ДПН являются снижение выраженности болевой симптоматики по ВАШ на 30–50%, улучшение сна и качества жизни, сохранение социальной активности и трудоспособности [11]. Указанные цели должны обсуждаться с пациентом до и во время терапии, чтобы предотвратить чрезмерные амбициозные ожидания. Это позволит избежать разочарования, которое может привести к усилению боли.



Выбор препарата зависит от эффективности, профиля безопасности и существующей или потенциальной коморбидной патологии. Поэтому в случае одинаковой эффективности антиноцицептивных препаратов предпочтение должно быть отдано средствам с минимальной токсичностью и риском развития нежелательных явлений, особенно в отношении сердечно-сосудистой системы и почек [11].

В настоящее время в качестве препаратов первой линии нейропатической боли рассматривают амитриптилин, дулоксетин, прегабалин и габапентин [45, 46]. Согласно рекомендациям по болевой ДПН Американской диабетической ассоциации (2017 г.), прегабалин или дулоксетин являются препаратами первой линии при болевой ДПН (рекомендация класса А), габапентин также можно рассматривать в качестве препарата первой линии, принимая во внимание социально-экономический статус пациентов, сопутствующие заболевания и потенциальные лекарственные взаимодействия (рекомендация класса В) [4]. С учетом большого числа осложнений применение опиатов, включая трамадол и тапентадол, должно быть ограничено. Они не должны рассматриваться в качестве средств первой или второй линии (рекомендация класса Е) [4].

Терапия болевой ДПН является симптоматической, или, что равнозначно, антиноцицептивной. Именно антиноцицептивная активность в сочетании с доказательностью должны быть ключевыми при выборе препаратов [11]. Так, в рекомендациях Немецкой диабетической ассоциации 2017 и 2019 гг. в качестве потенциальных препаратов для лечения болевой ДПН указаны трициклические антидепрессанты (ТЦА) или дулоксетин, прегабалин или габапентин, или капсаицин 8%, или тиоктовая кислота, или трамадол (для опиоидов – рекомендация класса В) [11, 19]. Минимальный курс лечения составляет три – шесть месяцев. Если цель основ-

ной терапии достигнута, может быть назначена поддерживающая. Решение о длительности терапии и ее прекращении принимается индивидуально. Выбор препарата осуществляется с учетом индивидуального профиля риска пациента. Вещества, относящиеся к одному классу, не должны сочетаться друг с другом [11, 19].

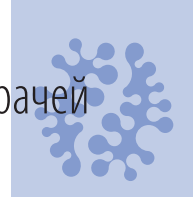
Трициклические антидепрессанты рассматриваются как потенциальные препараты при болевой ДПН. Количество больных, которых необходимо пролечить для достижения одного эффекта (number needed to treat – NNT) – для снижения интенсивности боли на 50%, для ТЦА в среднем составляет 2,1 (при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,8–2,6) [33]. Однако терапия ТЦА характеризуется высокой частотой побочных эффектов, особенно антихолинергических, что в значительной мере ограничивает их применение. Они противопоказаны при аритмии, инфаркте миокарда, глаукоме и задержке мочи. У пожилых пациентов возможно развитие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. При их использовании необходим мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиографический контроль (интервал QT), контроль массы тела. Эффективность и переносимость носят дозозависимый характер. Многие пожилые пациенты не переносят антихолинергические побочные эффекты (например, сухость во рту, помутнение зрения, запор, задержка мочи). Не случайно эксперты Американского общества гериатров не рекомендуют применение амитриптилина у пациентов 65 лет и старше [47, 48].

Однако из-за дефицита дешевых и эффективных препаратов пожилым пациентам с болевой ДПН нередко назначают ТЦА и другие неприемлемые обезболивающие препараты. В ретроспективном исследовании, включавшем более 20 000 пациентов 65 лет и старше, выявлено, что 50% из них получали по крайней мере один неприемлемый препарат для ле-

чения нейропатической боли, включая амитриптилин (10,2%) [49]. Еще одно ретроспективное исследование по применению ТЦА при болевой ДПН у пациентов 65 лет и старше было проведено с 1999 по 2001 г. [50]. В ходе него оценивали распространенность сопутствующих заболеваний и лекарственной терапии. ТЦА получали 20% из 1749 пациентов, при этом на долю амитриптилина приходилось 84%, нортриптилина – 14%, имипрамина – 2%. Из получавших ТЦА у 48% имели место потенциальные (42,7%) или явные (0,3%) противопоказания к их назначению, риск нежелательных лекарственных взаимодействий (7,7%), указанных в официальных инструкциях к лекарственным препаратам. Средняя доза ТЦА составляла 23 мг/сут [50].

Установлено, что ТЦА увеличивают риск инфаркта миокарда на 36% (относительный риск (ОР) 1,36 (95% ДИ 1,10–1,67); $p < 0,01$), при этом для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина такого риска не выявлено (ОР 0,84 (95% ДИ 0,57–1,22); $p = 0,35$) [51].

Венлафаксин – мощный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, который также применяется при болевой ДПН [52]. NNT для венлафаксина составляет 5,5 (95% ДИ 3,4–14) [33]. В отличие от ТЦА венлафаксин лучше переносится. Наиболее частые нежелательные явления на его фоне – нарушение сна (27–46%), головная боль (25–34%) и тошнота (21–58%). Венлафаксин способен увеличивать артериальное давление и частоту сердечных сокращений, что требует мониторинга указанных показателей, а также интервала QT, особенно у пациентов с кардиальной патологией. Необходимо учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия, так как венлафаксин метаболизируется изоферментом CYP2D6. Венлафаксин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6, не ингибирует CYP1A2, CYP2C9 или CYP3A4. Следует отметить, что



в России венлафаксин официально не зарегистрирован по показанию «болевая ДПН».

Дулоксетин также относится к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина. Данный препарат зарегистрирован Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения болевой ДПН. Его NNT составляет 4 (95% ДИ 3–9) [33]. Среди побочных эффектов указаны нарушение сна (15–26%), тошнота (4–22%), головокружение (1–14%) и головная боль (13%). Не рекомендовано одновременное использование с ингибиторами моноаминоксидазы, Трамалом, фторхинолонами. Препарат не применяют у пациентов с глаукомой, нарушенной функцией печени, со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², злоупотребляющих алкоголем. Дулоксетин метаболизируется CYP1A2 и CYP2D6 и умеренно ингибирует CYP2D6. Параметры для мониторинга – артериальное давление, частота сердечных сокращений, уровень креатинина и печеночные ферменты [53].

Габапентин связывается с альфа-2-бета-субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов и снижает ток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении нейропатической боли. Другими механизмами действия габапентина при нейропатической боли являются уменьшение глутамат-зависимой гибели нейронов, увеличение синтеза гамма-аминомасляной кислоты, подавление высвобождения нейротрансмиттеров моноаминового ряда. При болевой диабетической полинейропатии NNT для габапентина в дозах, равных или превышающих 2400 мг/сут, составляет 3,9 (95% ДИ 3,2–5,1) [33]. Наиболее распространенные побочные эффекты габапентина – седация (20%), головокружение (17–28%), атаксия (13%) и усталость (11%). Габапентин не метаболизируется в печени и не имеет серьезных взаимодействий с пре-

паратами, метаболизирующимися CYP [53].

Прегабалин по механизму действия аналогичен габапентину. Его NNT при болевой ДПН составляет 4,2 (95% ДИ 3,4–5,4) [33]. Применение прегабалина часто сопряжено с побочными эффектами. К наиболее частым относят головокружение (8–45%), сонливость (4–28%), атаксию (до 20%), периферические отеки (до 16%), увеличение веса (до 16%), сухость во рту (1–15%), головную боль (до 14%), размытость зрения (1–12%) и тремор (до 11%) [53]. Редкие побочные эффекты включают нарушение функции почек, рабдомиолиз и тромбоцитопению. Препарат противопоказан при сердечной недостаточности, гипертонической болезни, а также в случае приема тиазолидиндионов (из-за потенциальных аддитивных эффектов в отношении увеличения массы тела и риска отека, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе). Прегабалин включен в перечень сильнодействующих и ядовитых веществ. При его назначении рекомендуется мониторинг скорости клубочковой фильтрации, уровня креатинфосфокиназы [53].

Важным моментом является безопасность прегабалина и габапентина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с хронической сердечной недостаточностью. Частота развития периферических отеков на фоне терапии прегабалином составляет 6% (плацебо – 2%), в комбинации с тиазолидиндионами – 19%. Прегабалин и габапентин не рекомендованы при хронической сердечной недостаточности третьего и четвертого функционального класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, особенно в комбинации с тиазолидиндионами и при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² [54]. Риск прибавки веса и/или задержки жидкости при применении прегабалина ассоциирован с увеличением уровня креати-

нина. Следует также учитывать риск нестабильности и падений, особенно у пожилых пациентов [55].

У пожилых больных СД 2 типа высока частота нарушения функции почек. Распространенность хронической болезни почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м²) в общей популяции с СД 2 типа составляет 22,0%, среди пациентов старше 65 лет – 43,1% [56]. Частота более значимого снижения функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м²) составляет 9,0% в общей популяции с СД 2 типа и 18,6% в возрастной группе 65 лет и старше [56]. Кроме того, хроническая болезнь почек рассматривается как независимый фактор риска поражения периферической нервной системы [56].

В этом отношении показательны результаты крупного исследования, включившего 140 899 пациентов с хронической болезнью почек, находившихся на гемодиализе [57]. У них оценивали риск падений и когнитивных нарушений. 11% больных получали габапентин, 4% – прегабалин. Следует учесть, что габапентин и прегабалин практически не метаболизируются и большая часть выводится почками в неизменном виде. В ходе исследования выявлено дозозависимое увеличение риска падений и переломов, а также когнитивных нарушений на фоне терапии габапентином и прегабалином [57]. При этом по данным показателям препараты не различались.

Не рекомендовано превышать разовые дозы габапентина и прегабалина – 300 и 100 мг соответственно [57, 58]. Данные по применению габапентина и прегабалина у пациентов с болевой ДПН на диализе ограничены, поэтому можно экстраполировать данные по безопасности, полученные в ходе исследований по другим нозологиям с нейропатической болью. Так, в отношении терапии уремического зуда дозы габапентина составляли



100–300 мг три раза в неделю или 400 мг два раза в неделю после диализа, прегабалина – 25–75 мг/сут или 75 мг три раза в неделю после диализа [59–65]. Для синдрома беспокойных ног – габапентин в дозе 200–300 мг три раза в неделю после диализа [66]. В реальной клинической практике дозы прегабалина и габапентина у пациентов на диализе значительно выше, что неприемлемо [57]. Габапентин при болевой ДПН имеет наиболее адекватное соотношение «эффективность/безопасность» [67]. Габапентин способствует снижению выраженной болевой симптоматики как минимум у трети пациентов с нейропатической болью. Кроме того, он положительно влияет на качество сна и жизни. Отсутствие лекарственных взаимодействий, гепатотоксичности и кардиотоксичности, влияния на гликемию позволяет рассматривать его как потенциальный препарат первого выбора у коморбидных пациентов с СД. Нежелательные явления достаточно часты, однако хорошо переносятся. Медленная титрация и соблюдение суточной дозы с учетом скорости клубочковой фильтрации позволяют добиться хорошей переносимости у пожилых пациентов и рассматривать данный препарат в качестве компонента комбинированной терапии. Рекомендованная доза для оценки эффективности – 1200–1800 мг/сут, для лечения болевой ДПН – 900–3600 мг/сут [68, 69]. Следует также отметить фармакоэкономическую привлекательность дженериков габапентина. При скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м² рекомендовано не превышать суточную дозу габапентина 300 мг и 75 мг для прегабалина [70]. Трамадол имеет такие же побочные эффекты, как опиоиды: тошнота, запор и седативный эффект. Препарат не рекомендован для первичного и/или длительного применения у пациентов с болевой ДПН, особенно пожилого возраста [4]. Метаанализ фармакологического лечения болевой ДПН, включив-

ший 58 рандомизированных клинических исследований с участием 11 883 пациентов и применением 29 препаратов, продемонстрировал сопоставимую эффективность тиоктовой кислоты (при пероральном назначении) и 15 анальгетиков в отношении облегчения боли на 50% (ОР 2,25 (ДИ 1,51–3,00)) [71]. Применение тиоктовой кислоты при болевой ДПН имеет высокую доказательную базу (Ia, рекомендация класса A) [72]. Тиоктовая кислота применяется как внутривенно в дозе 600 мг/сут, так и перорально в дозах 600–1800 мг/сут [73, 74]. Эксперты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США признали ее безопасной и эффективной субстанцией [75]. Тиоктовая кислота имеет ряд преимуществ у пожилых пациентов по сравнению с классическими антиноцицептивными препаратами: лучший профиль безопасности, быстрое наступление эффекта (особенно при внутривенном введении), уменьшение выраженности основных симптомов ДПН в сочетании с уменьшением степени сенсорного дефицита, метаболизируется преимущественно в печени до неактивных метаболитов и частично выводится с желчью, поэтому степень снижения скорости клубочковой фильтрации не влияет на эффект такой терапии, экономическая привлекательность при длительном применении (меньшее число визитов, стоимость). Тиоктовая кислота предпочтительна для пациентов с сочетанием болевой симптоматики и легкого или умеренного сенсорного дефицита, со значимой сопутствующей патологией (ожирением, хронической болезнью почек, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией) и с кардиальной автономной нейропатией [73]. Остается важным вопрос выбора препаратов и своевременной оценки эффективности лечения. Если на фоне терапии интенсивность боли снижается не более чем на 30% или остается на уровне пяти баллов по ВАШ и/или продол-

жительно текущий болевой синдром приводит к существенному ухудшению качества жизни и при этом достигнута или превышена минимальная эффективная доза (габапентин 1200 мг/сут, прегабалин 300 мг/сут, амитриптилин 25 мг/сут, дулоксетин 60 мг/сут) [76], длительность терапии составляет более двух – четырех недель, целесообразна замена препарата [72].

Нонреспондером на тиоктовую кислоту, вероятно, может считаться пациент, не ответивший на внутривенное введение препарата № 10–15 на протяжении двух-трех недель, на пероральный ее прием в дозе 1800 мг/сут в течение трех-четырех недель или 600 мг/сут в течение трех – пяти недель. Таким образом, на оценку эффективности препаратов первого выбора потребуются в среднем от четырех до восьми недель [33, 77].

У пожилых пациентов рекомендована монотерапия с целью снижения риска потенциальных лекарственных взаимодействий. Однако в ряде случаев целесообразно рассмотреть возможность комбинированной терапии. Комбинация антиноцицептивных препаратов показана только в том случае, если она индивидуально повышает эффективность и/или имеет низкий риск за счет снижения доз входящих в нее компонентов [11]. Габапентин ввиду отсутствия потенциальных лекарственных взаимодействий и влияния на фармакокинетику большинства препаратов может рассматриваться как универсальный базовый компонент для комбинированной терапии. Перспективным является комбинация с местными средствами и другими методами лечения болевой ДПН, а также с тиоктовой кислотой и препаратами витаминов группы В [78]. Комбинация габапентина с витаминами группы В снижает нейропатическую боль и улучшает качество жизни пациентов [79], обладает синергетическим эффектом [79–82], позволяет использовать меньшие дозы габапентина, что улучша-



ет переносимость и приверженность терапии [81]. Витамины группы В рекомендованы как коанальгетики при болевой ДПН [76]. Комбинированная терапия нейропатической боли в большинстве случаев более эффективна, чем монотерапия [83].

У пожилых пациентов высок риск развития дефицита витамина B_{12} и, следовательно, нарушения функции периферической нервной системы вне рамок СД. Так, в ряде популяционных исследований установлено, что 22–35% пожилых пациентов имеют лабораторно подтвержденный дефицит витамина B_{12} [84–87]. Среди пациентов с СД 2 типа, получавших терапию метформин, дефицит витамина B_{12} выявлен в 31% случаев, в группе контроля таковых было 3%. При этом степень дефицита коррелировала с суточной дозой и длительностью терапии метформин [88]. Дефицит витамина B_{12} на фоне терапии метформин ассоциирован с более тяжелым течением ДПН (медиана по клинической системе оценки диабетической полинейропатии в Торонто – 10 vs 5) [88]. В случае развития полинейропатии у пациентов с СД, принимающих метформин, необходимо исключить в качестве причины ее развития дефицит витамина B_{12} , особенно в случае клинического ухудшения ДПН, пожилого возраста, терапии метформин более трех лет в суточной дозе 2 г и более, соблюдения вегетарианской диеты, алкоголизма, длительного приема антагонистов гистаминовых рецепторов 2-го типа, ингибиторов протонной помпы, антацидов, бариатрической хирургии в анамнезе, наличия заболеваний желудочно-кишечного тракта (мальабсорбция, хронический гастрит, глистная инвазия, болезнь Крона), гипотиреоза [89]. Пациентам рекомендован мониторинг уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов один раз в год. Для пациентов высокого риска возможно определение уровня витамина B_{12} раз в два-три года. Рекомендованная Медицинским институтом США дневная доза B_{12} – 2,4 мкг.

Содержание B_{12} в большинстве мультивитаминов (6 мкг) может оказаться недостаточным для коррекции его дефицита у больных СД [90]. Наиболее целесообразно и экономически выгодно назначение 1000 мкг/сут внутримышечно один раз в год всем больным СД, получающим метформин [91]. Лечение B_{12} -дефицита предполагает парентеральное введение в дозе 1000 мкг (1 мг)/сут в течение одной недели, далее 1 мг/нед в течение четырех недель [89].

Прием ряда препаратов, в частности метформина, нарушает работу клеточного транспортера тиамин, что может приводить к дефициту тиамин [92]. В данном случае целесообразно назначать биологически более активную и доступную субстанцию – бенфотиамин.

У пожилых пациентов с СД также повышен риск развития дефицита витамина D [93, 94]. Дефицит витамина D рассматривается как фактор риска развития ДПН и болевой симптоматики [93, 94]. Коррекция проводится только при лабораторном подтверждении в соответствии с общепринятыми рекомендациями.

С учетом полипрагмазии недопустимо применение препаратов, не доказавших свою эффективность.

У пожилых пациентов большее внимание стоит уделять местным средствам и даже препаратам и методам с ограниченной эффективностью, так как системные риски от их применения незначительны, а польза возможна. В некоторых исследованиях подтверждена эффективность иглоукалывания при болевой ДПН. В частности, было отмечено сохранение антиноцицептивного эффекта и уменьшение применения анальгетиков в течение шести месяцев после курса иглорефлексотерапии [95]. Однако большая часть исследований эффективности акупунктуры в лечении болевой ДПН низкого качества, что не позволяет рекомендовать ее в качестве рутинного и эффективного метода лечения [96, 97]. Получены данные об эффективности чрескожной элект-

рической стимуляции нервов и частотно-модулированной электромагнитной нейронной стимуляции при болевой ДПН [98–100]. Результаты в отношении магнитотерапии при болевой ДПН противоречивы и в большинстве случаев подтверждают низкую эффективность данного метода [99]. В 2019 г. были опубликованы международные рекомендации по лечению СД у пожилых пациентов [39]. Ниже приведены рекомендации, касающиеся ведения пожилых пациентов с СД и ДПН [39]:

«Рекомендация 5.11. У пациентов с СД 65 лет и старше и ДПН рекомендуется выбирать терапию, ассоциированную с минимальным риском падений, седации и риском ортостатической гипотензии.

Рекомендация 5.12. У пациентов с СД 65 лет и старше и ДПН с нарушением баланса рекомендована физиотерапия, программы реабилитации и лечебная физкультура для снижения риска падений, переломов и ассоциированных осложнений.

Рекомендация 5.13. У пациентов с СД 65 лет и старше и ДПН и/или заболеваниями периферических сосудов рекомендовано наблюдение у подиатра и, при необходимости, консультация ангиохирурга для минимизации риска развития синдрома диабетической стопы».

Заключение

Пожилым возраст – независимый фактор риска развития ДПН.

Возрастное снижение периферической чувствительности и когнитивные нарушения осложняют диагностику ДПН.

Контроль гликемии, физическая активность и модификация максимально возможного количества факторов риска поражения периферической нервной системы являются основой снижения риска развития и прогрессирования ДПН.

При формировании лечебного плана необходимо учитывать особенности пациента, профиль безопасности препаратов и потенциальные межлекарственные взаимодействия. 🌐



Литература

1. Jin Li, Qiuhu Shi. The incidence of neuropathy in the seniors (≥ 65 year old) with and without diabetes, a population study (P01.124) // *Neurology*. 2013. Vol. 80. № 7. Suppl.
2. Popescu S., Timar B., Baderca F. et al. Age as an independent factor for the development of neuropathy in diabetic patients // *Clin. Interv. Aging*. 2016. Vol. 11. P. 313–318.
3. Gordois A., Scuffham P., Shearer A. et al. The health care costs of diabetic peripheral neuropathy in the US // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. № 6. P. 1790–1795.
4. Pop-Busui R., Boulton A.J., Feldman E.L. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2017. Vol. 40. № 1. P. 136–154.
5. Liu X., Xu Y., An M., Zeng Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 2. P. e0212574.
6. Belmin J., Valensi P. Diabetic neuropathy in elderly patients. What can be done? // *Drugs Aging*. 1996. Vol. 8. № 6. P. 416–429.
7. Sugimoto K., Yasujima M., Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. № 10. P. 953–961.
8. 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. Vol. 30. № 5. P. 286–298.
9. Sachedina S., Toth C. Association of comorbidities with increasing severity of peripheral neuropathy in diabetes mellitus // *World J. Diabetes*. 2013. Vol. 4. № 4. P. 135–144.
10. Boulton A.J.M., Vileikyte L. Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice, 2011.
11. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetische neuropathie // *Diabetologie*. 2017. Vol. 12. Suppl. 2. P. S101–S114.
12. Cowen T., Ulfhake B. Aging in the peripheral nervous system // *Peripheral Neuropathy* / P. Dick, P. Thomas. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
13. Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н. Полинейропатии в пожилом возрасте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115. № 3. С. 101–105.
14. Valensi P., Giroux C., Seeboth-Ghalayini B., Attali J.R. Diabetic peripheral neuropathy: effects of age, duration of diabetes, glycemic control, and vascular factors // *J. Diabetes Complications*. 1997. Vol. 11. № 1. P. 27–34.
15. Bouche P., Cattelin F., Saint-Jean O. et al. Clinical and electrophysiological study of the peripheral nervous system in the elderly // *J. Neurol.* 1993. Vol. 240. № 5. P. 263–268.
16. Wickremaratchi M.M., Llewelyn J.G. Effects of ageing on touch // *Postgrad. Med. J.* 2006. Vol. 82. № 967. P. 301–304.
17. Wang F., Zhang J., Yu J. et al. Diagnostic accuracy of monofilament tests for detecting diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis // *J. Diabetes Res.* 2017. Vol. 2017. ID 8787261.
18. Pinheiro H.A., Pereira C.A., Gomes É.B. et al. Teste de monofilamento não identifica idosos com neuropatia diabética // *Geriatr. Gerontol. Aging*. 2015. Vol. 9. № 3. P. 81–85.
19. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. Diabetische Neuropathie // *Diabetologie*. 2019. Vol. 14. Suppl. 2. P. S243–S257.
20. 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. Vol. 17. № 11. P. 1281–1289.
21. Herman W.H., Pop-Busui R., Braffett B.H. et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications // *Diabet. Med.* 2012. Vol. 29. № 7. P. 937–944.
22. Moghtaderi A., Bakhshipour A., Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2006. Vol. 108. № 5. P. 477–481.
23. Pozzessere G., Rossi P., Gabriele A. et al. Early detection of small-fiber neuropathy in diabetes: a laser-induced pain somatosensory-evoked potentials and pupillometric study // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. № 12. P. 2355–2358.
24. Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // *Neurology*. 2003. Vol. 60. № 1. P. 108–111.
25. Tesfaye S., Boulton A.J., Dyck P.J. et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 10. P. 2285–2293.
26. Vinik A.I., Strotmeyer E.S., Nakave A.A., Patel C.V. Diabetic neuropathy in older adults // *Clin. Geriatr. Med.* 2008. Vol. 24. № 3. P. 407–435.
27. Pfeifer M.A., Weinberg C.R., Cook D. et al. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man // *Am. J. Med.* 1983. Vol. 75. № 2. P. 249–258.
28. Vinik A., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // *Circulation*. 2007. Vol. 115. № 3. P. 387–397.
29. Resnick H.E., Stansberry K.B., Harris T.B. et al. Diabetes, peripheral neuropathy, and old age disability // *Muscle Nerve*. 2002. Vol. 25. № 1. P. 43–50.
30. Strotmeyer E.S., Cauley J.A., Schwartz A.V. et al. Reduced peripheral nerve function is related to lower hip BMD and calcaneal QUS in older white and black adults: the Health, Aging, and Body Composition Study // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. № 11. P. 1803–1810.



31. *Lauretani F., Bandinelli S., Bartali B. et al.* Axonal degeneration affects muscle density in older men and women // *Neurobiol. Aging.* 2006. Vol. 27. № 8. P. 1145–1154.
32. *Федорова О.С., Гурьева И.В., Строков И.А. и др.* Роль диабетической дистальной полиневропатии в нарушении равновесия у пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы) // *Эндокринология.* 2013. № 1. С. 43–50.
33. *Huizinga M.M., Peltier A.* Painful diabetic neuropathy: a management-centered review // *Clinical. Diabetes.* 2007. Vol. 25. № 1. P. 6–15.
34. *Shakher J., Stevens M.J.* Update on the management of diabetic polyneuropathies // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011. Vol. 4. P. 289–305.
35. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. № 8. P. 561–568.
36. *Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A.* Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 6. ID CD007543.
37. *Zoungas S., Arima H., Gerstein H.C. et al.* Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017. Vol. 5. № 6. P. 431–437.
38. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып., доп. М., 2019.
39. *LeRoith D., Biessels G.J., Braithwaite S.S. et al.* Treatment of diabetes in older adults: an Endocrine Society* clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 104. № 5. P. 1520–1574.
40. *Costa L.A., Canani L.H., Lisbôa H.R. et al.* Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 3. P. 252–255.
41. *Isomaa B., Henricsson M., Almgren P. et al.* The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes // *Diabetologia.* 2001. Vol. 44. № 9. P. 1148–1154.
42. *Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H.* Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *JAMA.* 2002. Vol. 287. № 3. P. 356–359.
43. *Yoo M., Sharma N., Pasnoor M., Kluding P.M.* Painful diabetic peripheral neuropathy: presentations, mechanisms, and exercise therapy // *J. Diabetes Metab.* 2013. Suppl. 10. ID 005.
44. *Singleton J.R., Marcus R.L., Lessard M.K. et al.* Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients // *Ann. Neurol.* 2015. Vol. 77. № 1. P. 146–153.
45. *Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations // *Lancet Neurol.* 2015. Vol. 14. № 2. P. 162–173.
46. *Attal N.* Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations // *Rev. Neurol. (Paris).* 2019. Vol. 175. № 1–2. P. 46–50.
47. *AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons.* The management of persistent pain in older persons // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2002. Vol. 50. № 6. Suppl. P. S205–224.
48. *Fick D.M., Cooper J.W., Wade W.E. et al.* Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 22. P. 2716–2724.
49. *Oster G., Berger A., Dukes E. et al.* Use of potentially inappropriate pain-related medications in older adults with painful neuropathic disorders // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2004. Vol. 2. № 3. P. 163–170.
50. *Berger A., Dukes E., Edelsberg J. et al.* Use of tricyclic antidepressants in older patients with diabetic peripheral neuropathy // *Clin. J. Pain.* 2007. Vol. 23. № 3. P. 251–258.
51. *Undela K., Parthasarathi G., John S.S.* Impact of antidepressants use on risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *Indian J. Pharmacol.* 2015. Vol. 47. № 3. P. 256–262.
52. *Rowbotham M.C., Goli V., Kunz N.R., Lei D.* Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study // *Pain.* 2004. Vol. 110. № 3. P. 697–706.
53. *Koski R.R., Rider-Becker J.M.* Managing chronic diabetic peripheral neuropathy in the elderly // *US Pharm.* 2009. Vol. 34. № 1. P. 30–38.
54. *Page R.L., O'Bryant C.L., Cheng D. et al.* Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2016. Vol. 134. № 6. P. e3269.
55. *Kanbayashi Y., Onishi K., Hosokawa T.* Factors predicting adverse events associated with pregabalin administered for neuropathic pain relief // *Pain Res. Manag.* 2014. Vol. 19. № 6. P. e164–e167.
56. *Bailey R.A., Wang Y., Zhu V., Rupnow M.F.* Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging // *BMC Res. Notes.* 2014. Vol. 7. ID 415.
57. *Ishida J.H., McCulloch C.E., Steinman M.A. et al.* Gabapentin and pregabalin use and association with adverse outcomes among hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018. Vol. 29. № 7. P. 1970–1978.
58. *Davison S.N., Koncicki H., Brennan F.* Pain in chronic kidney disease: a scoping review // *Semin. Dial.* 2014. Vol. 27. № 2. P. 188–204.
59. *Gunal A.I., Ozalp G., Yoldas T.K. et al.* Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. № 12. P. 3137–3139.



60. Nofal E., Farag F., Nofal A. et al. Gabapentin: a promising therapy for uremic pruritus in hemodialysis patients: a randomized-controlled trial and review of literature // *J. Dermatolog. Treat.* 2016. Vol. 27. № 6. P. 515–519.
61. Razeghi E., Eskandari D., Ganji M.R. et al. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients // *Ren. Fail.* 2009. Vol. 31. № 2. P. 85–90.
62. Solak Y., Biyik Z., Atalay H. et al. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study // *Nephrology (Carlton)*. 2012. Vol. 17. № 8. P. 710–717.
63. Lau T., Leung S., Lau W. Gabapentin for uremic pruritus in hemodialysis patients: a qualitative systematic review // *Can. J. Kidney Health Dis.* 2016. Vol. 3. ID 14.
64. Khan T.M., Wu D.B., Goh B.H. et al. An observational longitudinal study investigating the effectiveness of 75 mg pregabalin post-hemodialysis among uremic pruritus patients // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. ID 36555.
65. Aperis G., Paliouras C., Zervos A. et al. The use of pregabalin in the treatment of uraemic pruritus in haemodialysis patients // *J. Ren. Care.* 2010. Vol. 36. № 4. P. 180–185.
66. Sahli Z.T., Jo J., Mousa S.A., Tarazi F.I. Clinical management of restless legs syndrome in end-stage renal disease patients // *CNS Spectr.* 2017. Vol. 22. № 1. P. 14–21.
67. Rudroju N., Bansal D., Talakokkula S.T. et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis // *Pain Physician*. 2013. Vol. 16. № 6. P. E705–714.
68. Varkonyi T., Czupryniak L., Gurieva I. et al. Combination therapy in diabetic neuropathy // *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2016. Vol. 25. № 3. P. 163–168.
69. Moore R.A., Wiffen P.J., Derry S. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 4. ID CD007938.
70. Ziegler D., Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy // *J. Diabetes Complications*. 2015. Vol. 29. № 1. P. 146–156.
71. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy // *Pain Pract.* 2014. Vol. 14. № 2. P. 167–184.
72. Vinik A.I., Casellini C.M. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2013. Vol. 6. P. 57–78.
73. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy // *Expert Opin. Pharmacother.* 2014. Vol. 15. № 18. P. 2721–2731.
74. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
75. Alpha Lipoic Acid Pharmacy Compounding Advisory Committee Meeting // <https://www.fda.gov/media/116311/download>.
76. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли // *Российский журнал боли*. 2018. Т. 58. № 4. С. 5–41.
77. Bates D., Schultheis B.C., Hanes M.C. et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain // *Pain Med.* 2019. Vol. 20. Suppl. 1. P. S2–S12.
78. Храмилин В.Н., Андреева В.А., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования // *Фарматека*. 2014. № 16. С. 48–53.
79. Córdova V.S., Hernández C.G., García A.A. et al. Tratamiento del dolor neuropático con gabapentina en combinación con vitaminas B₁ y B₁₂. Estudio observacional prospectivo // *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2012. Vol. 20. № 2. P. 67–73.
80. Medina-Santillán R., Morales-Franco G., Espinoza-Raya J. et al. Treatment of diabetic neuropathic pain with gabapentin alone or combined with vitamin B complex. Preliminary results // *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 2004. Vol. 47. P. 109–112.
81. Mimenza Alvarado A., Aguilar Navarro S. Clinical trial assessing the efficacy of gabapentin plus B complex (B1/B12) versus pregabalin for treating painful diabetic neuropathy // *J. Diabetes Res.* 2016. Vol. 2016. ID 4078695.
82. Khezri M.B., Nasseh N., Soltanian G. The comparative preemptive analgesic efficacy of addition of vitamin B complex to gabapentin versus gabapentin alone in women undergoing cesarean section under spinal anesthesia: A prospective randomized double-blind study // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96. № 15. P. e6545.
83. Chaparro L.E., Wiffen P.J., Moore R.A., Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 7. ID CD008943.
84. Baik H.W., Russell R.M. Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly // *Annu. Rev. Nutr.* 1999. Vol. 19. P. 357–377.
85. Stone K.L., Bauer D.C., Sellmeyer D., Cummings S.R. Low serum vitamin B-12 levels are associated with increased hip bone loss in older women: a prospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 3. P. 1217–1221.
86. Dhonukshe-Rutten R.A., Pluijm S.M., de Groot L.C. et al. Homocysteine and vitamin B12 status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. № 6. P. 921–929.
87. Tucker K.L., Hannan M.T., Qiao N. et al. Low plasma vitamin B12 is associated with lower BMD: the Framingham Osteoporosis Study // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. № 1. P. 152–158.
88. Wile D.J., Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33. № 1. P. 156–161.
89. Mazokopakis E.E., Starakis I.K. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012. Vol. 97. № 3. P. 359–367.

Жить - значит
чувствовать!


Октолипен®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

**Физиологический антиоксидант
для патогенетического лечения нейропатии**

- Восстанавливает функцию нерва
- Уменьшает симптомы неврологического дефицита

 **Фармстандарт**



3 формы выпуска:

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

АО «Фармстандарт»
тел./факс: +7 (495) 970 00 30/32
www.pharmstd.ru



90. Reinstatler L., Qi Y.P., Williamson R.S. et al. Association of biochemical B₁₂ deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006 // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. № 2. P. 327–333.
91. Bell D.S. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy // *South. Med. J.* 2010. Vol. 103. № 3. P. 265–267.
92. Vora B., Green E.A.E., Khuri N. et al. Drug-nutrient interactions: discovering prescription drug inhibitors of the thiamine transporter ThTR-2 (SLC19A3) // *Am. J. Clin. Nutr.* 2020. Vol. 111. № 1. P. 110–121.
93. Qu G.B., Wang L.L., Tang X. et al. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2017. Vol. 9. P. 25–31.
94. Shillo P., Selvarajah D., Greig M. et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy // *Diabet. Med.* 2019. Vol. 36. № 1. P. 44–51.
95. Abuaisha B.B., Costanzi J.B., Boulton A.J. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1998. Vol. 39. № 2. P. 115–121.
96. Chen W., Yang G.Y., Liu B. et al. Manual acupuncture for treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review of randomized controlled trials // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 9. P. e73764.
97. 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.
98. Hamza M.A., White P.F., Craig W.F. et al. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain // *Diabetes Care*. 2000. Vol. 23. № 3. P. 365–370.
99. Stein C., Eibel B., Sbruzzi G. et al. Electrical stimulation and electromagnetic field use in patients with diabetic neuropathy: systematic review and meta-analysis // *Braz. J. Phys. Ther.* 2013. Vol. 17. № 2. P. 93–104.
100. Bosi E., Bax G., Scionti L. et al. Frequency-modulated electromagnetic neural stimulation (FREMS) as a treatment for symptomatic diabetic neuropathy: results from a double-blind, randomised, multicentre, long-term, placebo-controlled clinical trial // *Diabetologia*. 2013. Vol. 56. № 3. P. 467–475.

Diagnosis and Treatment of Diabetic Polyneuropathy in Elderly Patients

V.N. Khramilin, PhD, I.Yu. Demidova, MD, PhD, Prof.

Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Vladimir N. Khramilin, Khramilin_RGMU@mail.ru

Diabetic polyneuropathy (DPN) is one of the most common complications of diabetes mellitus (DM); its frequency is significantly higher among elderly patients with type 2 diabetes. Elderly age is an independent risk factor for the development of DPN, the same as the duration of diabetes and increased HbA1C. An age-related decrease in peripheral sensitivity and associated cognitive impairment create difficulties in diagnosing DPN, especially its subclinical forms. In elderly patients with type 2 diabetes, the frequency of combined lesions of the peripheral nervous system is high. Prevention of the development and progression of DPN includes strict glycemic control, control of dyslipidemia and hypertension, smoking cessation, low-dose aspirin, moderate alcohol consumption and foot care. Regular physical activity is very important, which helps to slow the rate of DPN progression, and reduce the severity of pain. The goals of treatment for painful DPN are: 30–50% reduction in the severity of pain symptoms, improvement of sleep and quality of life, preservation of the patient's social activity. Amitriptyline, duloxetine, pregabalin and gabapentin are considered as first-line drugs for the treatment of painful DPN. The choice of the drug is carried out taking into account the individual risk profile of the patient. Amitriptyline is not recommended for use in people over 65 years of age. The administration of duloxetine requires monitoring of potential drug interactions and liver function. Pregabalin and gabapentin requires monitoring of GFR and the risk of fluid retention. A group of special attention is patients with a significant decrease in renal function and chronic heart failure. Thiocetic acid is an effective treatment for painful DPN and has a number of advantages in elderly patients compared with the classic antinociceptive drugs. In elderly patients, greater attention should be paid to local treatments and even drugs and methods with limited effectiveness, since the systemic risks from their use are not significant, and potential benefits are possible.

Key words: diabetes, elderly, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, diagnosis of diabetic polyneuropathy, treatment of painful diabetic polyneuropathy