



РМАПО,
кафедра
неврологии

Принципы диагностики и лечения диабетической полиневропатии

Д.м.н., проф. О.С. ЛЕВИН

Поражение периферической нервной системы (диабетическая невропатия) относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета (СД) [1, 5]. С другой стороны, СД является самой частой причиной периферических невропатий в развитых странах [2]. В среднем частота невропатии среди пациентов с СД составляет около 25%, однако при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов исследования, исследовании вегетативных функций и количественной оценке чувствительности – до 90% [8, 11, 27, 32]. Полиневропатия с тяжелыми проявлениями встречается в 5–10% случаев СД [9]. Наличие диабетической невропатии, особенно с поражением вегетативных волокон, у больного с СД повышает риск летального исхода и служит основным фактором развития диабетической стопы [3, 5, 8, 11].

симптоматикой. Особенностью СД является частая комбинация различных форм поражения периферической нервной системы, поэтому выделить «чистые формы» представляется возможным далеко не всегда [2].

По течению диабетические невропатии можно разделить на острые (краниальные и другие мононевропатии, радикулопатии, радикулоплексопатия, острая сенсорная полиневропатия и др.) и хронические (дистальная сенсомоторная и вегетативная полиневропатии, туннельные невропатии и т.д.) (табл. 1) [13, 28, 32]. Первые часто бывают обратимыми, могут развиваться на любой стадии диабета, в том числе и на ранней, а их тяжесть плохо коррелирует с уровнем гипергликемии. Они чаще возникают у пациентов с СД 2 типа, особенно у мужчин среднего и пожилого возраста. Вторые наблюдаются более часто и, как правило, возникают у лиц, длительно страдающих СД и имеющих другие его осложнения. Они примерно с одинаковой частотой наблюдаются у пациентов с 1 и 2 его типами, у мужчин и женщин. Их тяжесть в большей степени соответствует уровню и длительности гипергликемии [2, 28]. По распределению симптомов невропатии могут быть разделены на симметричные

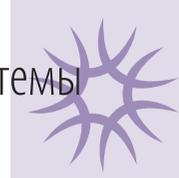
Классификация диабетической невропатии

Выделяют различные варианты диабетической невропатии, которые отличаются по клинике, патогенезу, гистологическим изменениям, течению, реакции на лечение, прогнозу [2, 30, 32, 34]. Как и другие заболевания периферической нервной системы, диабетические невропатии могут быть условно разделены на:

- **фокальные** (мононевропатии, радикулопатии, плексопатии);

- **множественные, или мультифокальные** (множественные невропатии);
- **диффузные** (полиневропатии) [2].

Полиневропатия – наиболее частая форма поражения периферической нервной системы при СД – характеризуется диффузным поражением нервных волокон, вовлекающим их независимо от того, в состав какого нерва они структурно входят, и проявляющимся относительно симметричной



и асимметричные. По определению только первые могут быть формально отнесены к полиневропатиям, и именно они преимущественно рассматриваются в данной статье.

Факторы риска диабетической полиневропатии

В некоторых случаях полиневропатия предшествует появлению клинических признаков СД, и на момент диагностики СД невропатию можно выявить примерно у 10% больных. Со временем частота диабетической полиневропатии неуклонно возрастает, и спустя 10–20 лет она выявляется примерно у половины больных. Однако частота полиневропатии зависит не только от продолжительности СД, но и от эффективности контроля гипергликемии [32]. При удовлетворительном контроле уровня глюкозы в крови частота невропатии через 15 лет от момента развития заболевания не превышает 10%, тогда как при плохом контроле гликемии увеличивается до 40–50% [29]. С другой стороны, прямая зависимость между тяжестью СД и вероятностью невропатии прослеживается не всегда. Например, тяжелые формы невропатии иногда наблюдаются у лиц с относительно легким диабетом [15].

Вероятность развития невропатии при СД 1 и 2 типов примерно равна, но поскольку диабет 2 типа может длительное время развиваться субклинически, невропатия выявляется у более значительной части больных со вновь диагностированным диабетом 2 типа. Различия между двумя основными формами СД может проявляться и в том, что у больных с СД 1 типа проявления полиневропатии наиболее быстро нарастают в первые 2–3 года заболевания, после чего стабилизируются, тогда как при СД 2 типа тенденция к прогрессированию проявляется в течение всего заболевания. Тем не менее, как показывают проспективные исследования, и при СД 2 типа темп прогрессирования некоторых рас-

стройств бывает неравномерным и может быть более интенсивным в первые годы болезни. В некоторых исследованиях показано, что факторами риска диабетической невропатии являются также висцеральное ожирение, высокий рост, артериальная гипертензия, пожилой возраст, курение, дислипидемия [34].

Патогенез диабетической полиневропатии

Ключевую роль в развитии диабетической полиневропатии играет гипергликемия [1, 2, 34]. Гипергликемия может приводить к повреждению нервной ткани за счет различных механизмов. Возникающая в результате гипергликемии активация полиолового пути через ряд промежуточных этапов приводит к избыточному образованию активных форм кислорода – свободных радикалов, превышающему возможности естественных антиоксидантных систем (окислительный стресс). Чувствительность к окислительному стрессу может повышаться при нарушении продукции энергии в нейронах. Важным фактором поражения нервных волокон может быть также интенсификация неферментативного гликирования белков, что сопровождается быстрым накоплением в клетках токсичных конечных продуктов гликирования (КПГ), которые могут играть важнейшую роль в развитии многих осложнений диабета. Содержание КПГ в нервных волокнах и *vasa nervorum* у больных с СД 2 типа существенно выше, чем в норме, и, более того, коррелирует с численностью миелинизированных волокон в периферическом нерве. Накопление полиолов, КПГ, ин-

тенсификация перекисного окисления липидов могут приводить к дисфункции эндотелия и снижению продукции NO, сопровождающемуся снижением реактивности сосудов и развитием ишемии [15]. Финальным конечным путем развития полиневропатии может быть торможение аксоплазматического транспорта, что в конечном итоге вызывает дистальную аксональную дегенерацию, которая может сопровождаться вторичной демиелинизацией. Помимо чисто метаболических и сосудистых нарушений, в развитии невропатии важную роль играют также наследственные и дизиммунные механизмы [11].

Патоморфологически при диабетической полиневропатии выявляется широкий спектр изменений, включающий аксональную дегенерацию, сегментарную демиелинизацию, ремиелинизацию, атрофию шванновских клеток, регенерацию нервных волокон с явлениями спрутинга. Наряду с вторичной демиелинизацией, при СД возможна и первичная демиелинизация, связанная с нарушением метаболизма шванновских клеток, однако она, по-видимому, не играет решающей роли в развитии и прогрессировании клинической симптоматики [23].

Хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия

Хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия – самая частая форма диабетической невропатии, преимущественно поражающая аксоны нервных волокон, уязвимость которых четко зависит от их длины. Симптоматика начинается

симптоматика

Таблица 1. Классификация диабетических невропатий

Течение	Симметричные	Асимметричные
Острые	Транзиторная гипергликемическая полиневропатия Острая сенсорная полиневропатия	Краниальные невропатии Изолированная периферическая невропатия Радикулоплексопатия
Хронические	Дистальная сенсомоторная полиневропатия Вегетативная полиневропатия	Пояснично-крестцовая радикулоплексопатия Множественная мононевропатия Туннельные невропатии



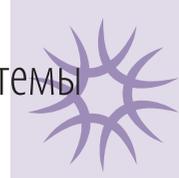
В клинической картине доминируют нарушения чувствительности в виде ощущений боли, онемения, парестезий в нижних конечностях (ощущение холода, покалывание, жжение), которые могут проявляться спонтанно или при прикосновении. Боль может быть жгучей, режущей, рвущей, пронизывающей, реже – тупой.

с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем, по мере вовлечения все более коротких волокон, распространяется в проксимальном направлении. Практически облигатно страдает болевая и температурная чувствительность, отражая преимущественное и наиболее раннее вовлечение тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон. В связи с этим часто отмечается и развитие вегетативной невропатии, что проявляется, в частности, гипогидрозом и сухостью кожи, вазомоторными нарушениями и снижением температуры на стопах. В меньшей степени и на более позднем этапе страдают крупные миелинизированные волокна, обеспечивающие глубокую чувствительность, и еще в меньшей степени – двигательные волокна. Поэтому слабость и атрофия мышц у большинства больных отсутствуют либо бывают выражены слабо [15]. В клинической картине доминируют нарушения чувствительности в виде ощущений боли, онемения, парестезий в нижних конечностях (ощущение холода, покалывание, жжение), которые могут проявляться спонтанно или при прикосновении. Боль может быть жгучей, режущей, рвущей, пронизывающей, реже – тупой. Часто она отмечается в покое и усиливается в ночное время, нарушая сон. Кожа становится крайне болезненной. В типичных случаях больной не может выносить даже прикосновения шерстяного

одеяла, а затем иногда и обычного постельного белья. Причины боли при диабетической полиневропатии во многом остаются неясными. По-видимому, она не связана с регенерацией тонких немиелинизированных волокон. У большинства больных боль имеет тенденцию к спонтанному улучшению в течение нескольких месяцев, но иногда она неуклонно нарастает. Регресс боли может свидетельствовать не только о восстановлении функций, но и о дальнейшем прогрессировании патологического процесса (в последнем случае боль уменьшается на фоне расширения зоны снижения поверхностной чувствительности) [34].

При неврологическом осмотре выявляется снижение болевой и температурной чувствительности в дистальных отделах (по типу «носков» и «перчаток»), снижение вибрационной чувствительности (иногда оно бывает наиболее ранним проявлением полиневропатии), ослабление или отсутствие ахилловых, на более поздней стадии – коленных рефлексов. Двигательные и чувствительные нарушения на руках всегда выражены слабее, чем на ногах. В тяжелых случаях нарушения чувствительности захватывают передние отделы грудной клетки и живота (в форме вертикальной полоски, иногда каплевидно расширяющейся книзу). Из-за снижения чувствительности больные часто не замечают микротравм ног (от тесной обуви, камней и т.д.), что со временем может приводить к развитию на стопах трофических язв. При преимущественном поражении тонких волокон сухожильные рефлексы могут длительное время оставаться сохраненными, несмотря на нарушение поверхностной чувствительности. При вовлечении толстых волокон обнаруживаются нарушения вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства, выпадение сухожильных рефлексов, сенситивная атаксия, возможно похудание мелких мышц стоп и кистей.

В местах давления (например, в области головок плюсневых костей) могут образовываться безболезненные язвы, чему способствуют нарушение кровообращения и трофические нарушения в конечности. В патогенезе язв имеют значение несколько факторов: поражение мелких сосудов, нарушение чувствительности, вегетативная дисфункция, вторичная инфекция. Вследствие атрофии мышц и деформации стопы происходит увеличение площади контакта подошвы с опорой, что повышает риск травм. Мелкие травмы (в том числе связанные с неправильно подобранной обувью) из-за нарушения болевой чувствительности остаются незамеченными, что нередко приводит к инфицированию. У 15% больных на фоне сенсомоторной и вегетативной полиневропатии развивается нейроартропатия Шарко, проявляющаяся прогрессирующей деформацией голеностопного сустава или суставов стопы. В развитии трофических нарушений в костной ткани и нейроартропатии важное значение может иметь усиление кровотока, вызванное раскрытием денервированных артериовенозных шунтов. Невропатические язвы и нейроартропатия приводят к выраженной деформации суставов, вторичному инфицированию с развитием остеомиелита или гангрены (диабетическая стопа) [13]. В соответствии с часто используемой классификацией Дуск и соавт. выделяют 3 стадии полиневропатии (табл. 2). При выявлении симптомов надо помнить, что клиническими критериями диабетической полиневропатии являются снижение ахиллова рефлекса и/или порога восприятия вибрации в области большого пальца стопы, причем снижение должно быть выражено в той степени, которую нельзя объяснить особенностями возраста, пола, роста, веса (например, отсутствие ахиллова рефлекса у лиц 65 лет и старше не считается патологией). Параклиническими (минимальными)



критериями диабетической полиневропатии считается изменение хотя бы одного показателя при исследовании нервов при исследовании скорости проведения по двум и более удаленным друг от друга нервам; изменение вариабельности пульса при глубоком дыхании; повышение порога восприятия вибрации, холода или тепловой боли при количественном исследовании чувствительности. В клинической практике можно использовать упрощенную схему, предусматривающую выделение трех основных стадий диабетической полиневропатии:

- 1-я стадия соответствует асимптомной (субклинической) полиневропатии, выявляющейся с помощью ЭНМГ, количественного исследования чувствительности и/или вегетативных тестов;
- 2-я стадия соответствует легко или умеренно клинически выраженной полиневропатии, которую можно выявить при обычном неврологическом осмотре по характерным субъективным проявлениям, выпадению рефлексов, снижению чувствительности и т. д.;
- 3-я стадия соответствует тяжелой полиневропатии, сопровождающейся развитием выраженного (существенно ограничивающего функциональные возможности, инвалидизирующего) сенсорного или сенсомоторного дефекта, вегетативной недостаточности, тяжелого болевого синдрома и таких осложнений, как трофические язвы, нейроартропатия или диабетическая стопа [2].

Диабетическая вегетативная невропатия

Важное клиническое значение имеет вегетативная невропатия, проявления которой выявляются более чем у половины больных с диабетической невропатией [1, 31]. При диабете 1 типа вегетативная невропатия возникает в среднем через 2 года после начала заболевания, в то время как при первичной диагностике диабета 2 типа ее признаки ча-

сто уже присутствуют. Прогрессирование вегетативной невропатии происходит главным образом при недостаточном уровне контроля метаболических нарушений. Основные проявления вегетативной невропатии представлены в табл. 3.

У больных с вегетативной невропатией нарушается способность распознавать гипогликемию, что объясняется исчезновением симпатоадреналовой реакции

на гипогликемию вследствие поражения симпатических волокон и денервации мозгового слоя надпочечников. Практикующие врачи часто не уделяют достаточного внимания ее диагностике, между тем наличие вегетативной невропатии – один из важнейших факторов, предопределяющих неблагоприятный прогноз СД, высокий риск инсульта и повышенную смертность (смертность у больных с вегетативной невропатией пре-

Таблица 2. Стадии диабетической полиневропатии (ДПН) [12]

Стадия	Описание	Критерии
0 (N0)	ДПН отсутствует	Отсутствуют клинические и параклинические признаки ДПН
1a (N1a)	Асимптомная (субклиническая) ДПН	Отсутствуют субъективные и объективные клинические проявления невропатии, выявляются параклинические (например, электрофизиологические) признаки невропатии
1b (N1b)	Асимптомная (субклиническая) ДПН	Параклинические признаки невропатии плюс неврологические признаки, типичные для ДПН, но отсутствуют субъективные проявления невропатии
2a (N2a)	Легкая ДПН	Субъективные проявления полиневропатии, параклинические признаки невропатии, объективные признаки могут отсутствовать или присутствовать, но сила тыльного сгибания стопы не должна быть снижена более чем на 50% с обеих сторон
2b (N2b)	Умеренно выраженная ДПН	Параклинические признаки невропатии, снижение силы тыльного сгибания стопы более чем на 50% с обеих сторон, субъективные симптомы могут присутствовать или отсутствовать
3 (N3)	Тяжелая (инвалидизирующая) ДПН	Выраженный сенсомоторный дефект, интенсивный болевой синдром; тяжелая вегетативная недостаточность; трофические язвы, диабетическая стопа, остеоартропатия

ДПН – диабетическая полиневропатия; ШНН – шкала невропатических нарушений

Таблица 3. Основные проявления различных вариантов диабетической вегетативной невропатии

Тип невропатии	Основные клинические проявления
Кардиоваскулярная	Ортостатическая гипотензия Тахикардия покоя Снижение вариабельности сердечного ритма Снижение толерантности к физическим нагрузкам Кардиоваскулярная нестабильность при оперативных вмешательствах Вегетативная кардиопатия Безболевая ишемия миокарда
Гастроинтестинальная	Дискинезия пищевода Гастропарез Запоры Диарея и недержание кала Атония желчного пузыря (холецистопатия)
Урогенитальная	Нейрогенный мочевой пузырь (цистопатия) Эректильная дисфункция Ретроградная эякуляция Нарушение вагинальной lubricации
Сурдомоторная	Ангидроз (сухость кожи) Гипергидроз лица, связанный с приемом пищи



вышает смертность больных без вегетативной невропатии почти в 5 раз) [5, 24, 32].

Транзиторная гипергликемическая полиневропатия

Транзиторная гипергликемическая полиневропатия – быстро обратимая форма полиневропатии, отмечающаяся у пациентов с недавно диагностированным или плохо контролируемым диабетом. Она возникает на фоне повышения уровня сахара в крови и быстро регрессирует после восстановления эугликемии. Быстрота регресса проявлений полиневропатии свидетельствует о том, что она связана с функциональными и метаболическими, а не со структурными изменениями в периферических нервных волокнах. Является ли транзиторная гипергликемическая полиневропатия предвестником более стойкого поражения периферической нервной системы, остается неясным [2].

Острая сенсорная полиневропатия

Острая сенсорная (болезненная) полиневропатия характеризуется быстро развивающейся спонтанной интенсивной жгучей или сверлящей болью, которая, начинаясь с дистальных отделов нижних конечностей, со временем распространяется на проксимальные, а иногда и все тело. Несмотря на выраженные субъективные проявления, нарушения чувствительности при неврологическом осмотре часто минимальны и скорее представлены гиперестезией и аллодинией, чем гипестезией. Двигательные нарушения наблюдаются редко. Кажущаяся атрофия мышц скорее объясняется кахексией, а ограничение движений чаще обусловлено не мышечной слабостью, а болью. Ахилловы рефлексы могут оставаться сохранными. Эти особенности объясняются преимущественным вовлечением тонких волокон. Острая сенсорная полиневропатия чаще всего

развивается у мужчин с длительно протекающим, но не rozpoznанным или плохо контролируемым СД (чаще СД 1 типа). В ряде случаев аналогичная клиническая картина проявляется вскоре после диагностики диабета и начала инсулинотерапии или приема пероральных сахароснижающих средств («инсулиновый неврит»). Полагают, что поражение нервов может быть связано с уменьшением энергетического субстрата в результате резкого снижения содержания глюкозы. Резкие колебания уровня глюкозы в крови могут спровоцировать снижение кровотока по сосудам нервов и ишемию нервных волокон. Полное восстановление после стабилизации уровня сахара в крови происходит в течение 6–24 месяцев, что связывают с завершением регенерации аксонов [2, 13].

Гипогликемическая полиневропатия

Причиной сенсомоторной и вегетативной полиневропатии при СД могут быть также повторные эпизоды тяжелой длительной гипогликемии при неадекватной инсулинотерапии.

Диабетическая радикулоплексопатия

Диабетическая радикулоплексопатия формально не относится к полиневропатии и характеризуется мультифокальным поражением корешков, спинномозговых нервов и сплетений, преимущественно на пояснично-крестцовом уровне [4, 14]. В прошлом она описывалась под разными названиями: «диабетическая амиотрофия», «синдром Брунса-Гарланда», «проксимальная диабетическая невропатия» и т. д. Этот вариант диабетической невропатии чаще всего наблюдается у лиц среднего и пожилого возраста, страдающих СД 2 типа и имеющих относительно легкие нарушения углеводного обмена. Вслед за появлением болевого синдрома в течение нескольких дней или недель развивается слабость и атрофия передних мышц бедра

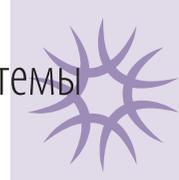
и мускулатуры тазового пояса. Нарушения чувствительности обычно минимальны или отсутствуют. Даже в тяжелых случаях, когда больные на тот или иной срок утрачивают способность к самостоятельному передвижению, прогноз относительно благоприятен. Боль обычно проходит в течение нескольких недель, но иногда сохраняется 6–9 месяцев. Парез и атрофия сохраняются в течение многих месяцев. Иногда восстановление занимает несколько лет, а у части больных сохраняется резидуальный дефект. Развитие данной невропатии связывают, по крайней мере у значительной части больных, с аутоиммунным васкулитом [14].

Диагностика диабетической полиневропатии

Проблема диагностики диабетической полиневропатии включает два аспекта: 1) раннее выявление признаков поражения периферической нервной системы у пациентов с уже установленным диагнозом СД; 2) диагностика СД и установление его этиологической роли у пациента с клинически явной полиневропатией. Раннее выявление и адекватная терапия диабетической полиневропатии может уменьшать риск тяжелых осложнений и повышать качество жизни больных [1, 3, 13]. У всех больных СД, независимо от наличия характерных жалоб, необходим ежегодный скрининг на полиневропатию, который должен включать:

- исследование болевой чувствительности,
- исследование чувствительности с помощью монофиламента,
- исследование вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона.

Выявление снижения чувствительности при исследовании монофиламентом и камертоном не только помогает в ранней диагностике невропатии, но и позволяет выявить пациентов, которым угрожает изъязвление стопы [5]. Для диагностики вегетативной



недостаточности проводятся кардиоаскулярные тесты (оценка изменения пульса при глубоко вдохе, после вставания из положения лежа, при пробе Вальсальвы, изменения АД в тесте на сжатие рук и ортостатической пробе). Наиболее чувствительным и простым тестом является исследование дыхательной аритмии: в процессе регистрации ЭКГ больной глубоко вздыхает 6 раз за 1 минуту (продолжительность вдоха и выдоха должна составлять 5 секунд). В норме разница между максимальной (вдох) и минимальной (выдох) частотой сердечных сокращений должна быть не менее 10. С целью скрининга данный тест рекомендуется проводить у больных с СД с интервалом в 1–2 года [2, 5].

Электрофизиологическое исследование редко необходимо в типичных случаях диабетической полиневропатии и обычно проводится при сомнении в диагнозе. При электронеуромиографии (ЭНМГ) могут выявляться признаки, соответствующие как аксонопатии (снижение амплитуды М-ответа), так и демиелинизации (легкое или умеренное снижение скорости проведения по нервам, увеличение дистальной латенции, изменение F-волн). Скорость проведения по моторным и сенсорным нервам может проявляться уже на ранней стадии развития невропатии, но в последующем длительное время остается стабильной, тогда как признаки аксонопатии неуклонно нарастают. Следует учитывать, что легкое снижение скорости проведения по двигательным волокнам может отражать не столько демиелинизацию, сколько значительную утрату крупных аксонов. С другой стороны, выраженные признаки демиелинизации должны побуждать к исключению идиопатической воспалительной невропатии (особенно ХВДП), которая может «накладываться» на течение диабетической невропатии. В пользу ХВДП, требующей активной иммунотерапии (включая применение иммуноглобулина

или кортикостероидов), могут также свидетельствовать проксимальные парезы и выраженное повышение уровня белка в ЦСЖ (при диабетической невропатии этот показатель, хотя и бывает повышен, редко достигает 1 г/л). У больных с СД важно исключать и другие возможные причины полиневропатии, связанные с побочным эффектом лекарственных средств, уреимией, васкулитами, дефицитом витамина В₁₂, парапротеинемией и т.д. [2, 4, 13, 15, 26]. Диабетическая полиневропатия часто сопровождается ретинопатией и нефропатией, выявление которых дополнительно указывает на СД как причину полиневропатии.

Принципы терапии диабетической невропатии

Поскольку гипергликемия – основной патогенетический фактор развития диабетической невропатии, то оптимизация уровня сахара в крови – основное условие стабилизации и регресса проявлений диабетической невропатии, а также ее профилактики. Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при проведении лечения СД, является уровень гликозилированного гемоглобина HbA_{1c}, который должен быть менее 7% [5, 13, 32]. Гипергликемия может снижать болевой порог и уменьшать эффект анальгетиков, поэтому нормализация содержания глюкозы в крови может привести к существенному уменьшению боли. С другой стороны, важно избежать выраженных колебаний уровня сахара в крови, которые сами по себе оказывают повреждающее действие на нервные волокна.

Связь между улучшением контроля гипергликемии и более благоприятным течением полиневропатии особенно четко выявляется у пациентов с диабетом 1 типа, в то же время у пациентов с диабетом 2 типа ситуация менее определенная. В нескольких исследованиях не удалось показать, что более интенсивная терапия диабета 2 типа замедляет про-

грессирование полиневропатии. Возможно, что достижению положительного результата противостоит инерция ранее запущенного патологического процесса, связанная с механизмами «метаболической памяти» [8, 10]. Таким образом, необходимая оптимизация контроля над гипергликемией не решает всех проблем. В связи с этим сохраняется потребность в лекарственных средствах, воздействующих на различные звенья патогенеза диабетической невропатии. Для лечения диабетической невропатии в различные годы были предложены различные средства нейрометаболического действия, однако в клинической практике наиболее широкое распространение получили препараты альфа-липоевой кислоты и бенфотиамин.

Для лечения диабетической невропатии в различные годы были предложены различные средства нейрометаболического действия, однако в клинической практике наиболее широкое распространение получили препараты альфа-липоевой кислоты и бенфотиамин.

Механизм действия бенфотиамина (жирорастворимой формы витамина В₁) при диабетической невропатии связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии. С другой стороны, за счет активации транскетолазы блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции. Наиболее рационально применение жирорастворимых производных тиамин, обладающих более высокой биодоступностью и лучше проникающих через гематоневральный барьер. Их эффективность подтвержде-



Таблица 4. Методы симптоматической медикаментозной терапии болевого синдрома при диабетической полиневропатии

Средства	Эффективная доза
<i>Трициклические антидепрессанты</i> Амитриптилин	10–150 мг однократно на ночь
<i>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина</i> Дулоксетин Венлафаксин	30–120 мг в 1–2 приема 75–325 мг в 1–3 приема
<i>Антиконвульсанты</i> Габапентин Прегабалин	900–3600 мг в 3 приема 300–600 мг в 2 приема
<i>Опиоидные анальгетики</i> Трамадол	50–400 мг в 1–3 приема
<i>Местное лечение</i> Лидокаиновые пластины Капсаицин (0,025–0,075% крем)	1–3 пластины на 12 ч в сутки до 4 раз в день (не более 6–8 недель)

на в ряде плацебоконтролируемых исследований [7, 27]. Наиболее оптимальной суточной терапевтической дозой бенфотиамина считается 300 мг. Препарат из Германии Мильгамма® композитум содержит по 100 мг бенфотиамина и пиридоксина. Отличительной особенностью этого нейротропного комплекса является отсутствие цианкобаламина, поскольку длительный прием витамина В₁₂ может вызвать чрезмерную стимуляцию красного ростка костного мозга и как следствие – его истощение.

Форма драже имеет существенные преимущества по сравнению с традиционной таблетированной формой выпуска: благодаря послойной методике нанесения действующих веществ бенфотиамин и пиридоксин в Мильгамме® композитум не взаимодействуют между собой. Оптимальный курс лечения составляет 6–8 недель 2 раза в год. Применение альфа-липоевой кислоты при диабетической невропатии подробно рассмотрено ниже. Исследования патогенеза позволили предположить, что применение ингибиторов альдоредуктазы, протеинкиназы, ангиотензин-превращающего фермента и нейротрофические средства также могут сдерживать развитие диабетической полиневропатии, однако в клинических испытаниях подтвердить их эффективность пока не удалось [32]. При диабетической радикулоплексопатии средствами выбора являются кортикостероиды или иммуноглобулин, которые позволяют добиться более быстрого регресса неврологического дефицита [14]. Применение плазмафереза у пациентов с выраженным вегетативной невропатией может быть опасным в виду риска нарушений гемодинамики. Важное значение имеют также симптоматическая терапия болевого синдрома: медикаментозная (табл. 4) и немедикаментозная (лечебная гимнастика,

рефлексотерапия, бальнеотерапия, магнитотерапия, чрескожная электростимуляция, электростимуляция спинного мозга), лечение вегетативной недостаточности (табл. 5) и правильный уход за стопами [2, 3, 24].

Применение тиоктовой (альфа-липоевой кислоты) при диабетической полиневропатии

Тиоктовая кислота состоит из липоамидной группы пирувата и альфа-кетоацидодегидрогеназного комплекса и является естественным кофактором пируватдегидрогеназного комплекса, который связывает ацильные группы и переносит их от одной части комплекса в другую. Механизм лечебного действия тиоктовой кислоты объясняют прежде всего ее антиоксидантным эффектом – способностью инактивировать свободные радикалы (гидроксильный, супероксидный, пероксильный) и повышать активность антиоксидантных систем организма, восстанавливая внутриклеточный уровень глутатиона и витамина Е [7, 17, 38]. При СД в результате гипергликемии и активации альтернативных метаболических путей происходит накопление свободных радикалов и развитие (при недостаточности антиоксидантной защиты клетки) окислительного стресса, что приводит к торможению активности NO-синтазы и блокированию NO-зависимой вазодилатации. В результате происходит повышение тонуса сосудов, уменьшается кровоток в эндоневрии, что вызывает ишемию нервной ткани и еще сильнее снижает выработку NO, замыкая порочный круг [38]. Противостоя окислительному стрессу, тиоктовая кислота предупреждает ингибирование активности NO-синтазы и усиливает кровоток в эндоневрии, улучшает микроциркуляцию, снижает риск ишемического поражения нервной ткани и увеличивая скорость проведения импульса по нерву [18]. На экспериментальной модели диабетической невропатии

Таблица 5. Лечение вегетативной недостаточности при диабетической невропатии

Синдром	Лечение
Ортостатическая гипотензия	Увеличение потребления соли и воды
	Эластичное бинтование нижних конечностей
	Приподнимание изголовья постели
	Отмена препаратов с гипотензивным действием
	Пиридостигмин, 60–180 мг/сут
	Флудрокортизон, 0,05–0,2 мг/сут
Кардиальная дисфункция	Мидодрин, 5–10 мг 2–3 раза в день (в первой половине дня)
	Октреотид, 25–200 мкг подкожно
	Эритропоэтин, 50 ЕД/кг 3 раза в неделю 3–10 недель
	Ингибиторы АПФ бета-блокаторы (бисапролол)
Дисфункция мочеполовой системы	Антагонисты альфа1-адренорецепторов*
	Периодическая катетеризация
	Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил и др.)*
Дисфункция желудочно-кишечного тракта	Диета
	Метоклопрамид или домперидон, 10 мг 3 раза в день

* С осторожностью при ортостатической гипотензии

Тиогамма®

Меглуминовая соль тиоктовой кислоты



- ✓ **Инновация!**
Готовый раствор для инфузий во флаконах.
- ✓ **Не требует разведения!**
- ✓ **Дозировка 600 мг**
- ✓ **Хорошая переносимость**

Надежно. Удобно. Безопасно.



Вёрваг Фарма

Мы лечим осложнения диабета



тиоктовая кислота способствует нормализации активности эндоневральной $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$. Экспериментальные данные позволяют предположить и возможность нейротрофического действия тиоктовой кислоты, заключающегося в стимуляции продукции фактора роста и регенерации аксонов, нормализации аксонального транспорта. Кроме того, отмечено, что тиоктовая кислота способствует утилизации глюкозы, повышению активности полиольного пути, повышает активность цикла Кребса, позволяет преодолеть периферическую резистентность к инсулину и может снижать необходимую для данного пациента дозу инсулина и оральных гипогликемических препаратов [15, 22].

В России существует единственный препарат немецкого производства, который имеет в своем составе меглюминовую соль тиоктовой кислоты, – препарат Тиогама® (Верваг Фарма Гмбх и Ко, Германия).

Эффективность тиоктовой кислоты при диабетической полиневропатии подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых испытаниях. В исследовании ALADIN (Alfa-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) показано, что у больных с СД 2 типа с полиневропатией внутривенные инфузии тиоктовой кислоты в течение 3 недель приводят к ослаблению боли и улучшению температурной и вибрационной чувствительности [25]. Доза тиоктовой кислоты 600 мг/сут не уступала по эффективности более высокой дозе (1200 мг/сут), но реже вызывала побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [25]. В исследовании

SYDNEY (SYmptomatic Diabetic NEuropathY trial) было показано, что 3-недельный курс в/в введения тиоктовой кислоты уменьшает позитивные сенсорные симптомы и другие клинические проявления полиневропатии и улучшает электрофизиологические показатели проводимости нервов [6].

В исследованиях ORPIL и ALADIN III было показано, что терапевтический эффект и улучшение показателей проводимости нервных волокон могут быть получены и при длительном назначении тиоктовой кислоты внутрь [35]. Исследование SYDNEY 2 показало, что оптимальной для приема внутрь является доза 600 мг один раз в день. При приеме препарата в дозе 1200 и 1800 мг клинический эффект наступал быстрее, но значительно чаще возникали побочные эффекты [37].

В исследовании ISLAND на фоне приема 300 мг тиоктовой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с блокатором ангиотензиновых рецепторов имбесартаном отмечено увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии на 44% и 75% соответственно в сравнении с плацебо. Этот эффект сопровождался уменьшением уровня в плазме интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1, что указывает на уменьшение эндотелиальной дисфункции через противовоспалительные и антитромботические механизмы. В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) было показано, что прием тиоктовой кислоты больными с СД 2 типа в течение 4 месяцев приводит и к ослаблению проявлений вегетативной недостаточности [38, 39].

Метаанализ исследований, включавших в общей сложности 1258 пациентов, показал, что препарат способствует уменьшению как субъективных, так и объективных проявлений невропатии,

уменьшает болевой синдром, улучшает чувствительность, что подтверждается данными электрофизиологических исследований. Кроме того, они свидетельствуют о хорошей переносимости и безопасности тиоктовой кислоты как при парентеральном введении, так и при приеме внутрь [34].

В настоящее время выпускаются несколько препаратов, содержащих различные соли тиоктовой кислоты (этилендиаминовую, трометамоловую, меглюминовую). При введении меглюминовой соли тиоктовой кислоты частота побочных эффектов ниже, чем при инфузии других солей тиоктовой кислоты. В России существует единственный препарат немецкого производства, который имеет в своем составе меглюминовую соль тиоктовой кислоты, – препарат Тиогама® (Верваг Фарма Гмбх и Ко, Германия). В настоящее время Тиогама® выпускается в форме флаконов по 50 мл, содержащих необходимую дозу препарата (600 мг) в разведенном виде, что значительно упрощает процедуру его введения. К флаконам прилагаются светозащитные футляры из черного полиэтилена, предохраняющие препарат от воздействия света. По окончании курса в/в инфузий препарат Тиогама® назначают внутрь по 600 мг/сут (1 таблетка) или из расчета 10–15 мг/кг/сут. Эту дозу назначают один раз в день натощак, обычно за 30–45 минут до завтрака. При положительном эффекте лечение проводят повторными курсами по 3 месяца. Следует иметь в виду, что тиоктовая кислота – фоточувствительное соединение, поэтому разведенный препарат должен быть защищен от света в процессе инфузии. При выраженных симптомах полиневропатии препарат Тиогама® первоначально назначают в/в в дозе 600 мг ежедневно или 5 раз в неделю на курс 10–20 инфузий. ✱



О.С. ЛЕВИН

Принципы диагностики и лечения диабетической полиневропатии

1. *Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и соавт.* Диабетическая автономная нейропатия: диагностика и метаболическая нейропатия // Клиническая фармакология и терапия. 2004. № 4. С. 4–8.
2. *Левин О.С.* Полиневропатия. М.: МИА, 2006. 496 с.
3. *Строков И.А., Баринов А.Н.* Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2001. № 6. С. 47–54.
4. *Штульман Д.Р., Левин О.С.* Неврология. Справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 1058 с.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. Suppl. 1. P. 62–67.
6. *Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al.* The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 770–776.
7. *Androne L., Gavan N.A., Veresiu I.A., Orasan R.* In vivo effect of lipoic acid on lipid peroxidation in patients with diabetic neuropathy // *In Vivo*. 2000. Vol. 14. P. 327–330.
8. *Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 4. P. 956–962.
9. *Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A.* The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 1518–22.
10. DCCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. P. 561–568.
11. *Dyck P.J., Karnes J.L., O'Brien P.C. et al.* The Rochester Diabetic Neuropathy study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity // *Neurology*. 1992. Vol. 42. P. 1164–1170.
12. *Dyck P.J., Kratz K.M., Karnes J.L. et al.* The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy study // *Neurology*. 1993. Vol. 43. P. 817–824.
13. *Dyck P.J., Thomas P.K.* (eds). Diabetic neuropathy. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
14. *Dyck P.J.* Diabetic Radiculoplexus Neuropathies // *Neurological therapeutics: principles and practice* / Noseworthy J.H. (ed). London, 2003. P. 2007–2010.
15. *Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A.* (eds). Textbook of Diabetic Neuropathy. Stuttgart: Thieme, 2003.
16. *Haak E., Usadel K.H., Kusterer K. et al.* Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2000. Vol. 108. P. 168–174.
17. *Han D., Handelman G., Marcocci L. et al.* Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization // *Biofactors* 1997. Vol. 6. № 3. P. 321–338.
18. *Heitzer T., Finckh B., Albers S. et al.* Beneficial effects of alpha-lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. Vol. 31. P. 53–61.
19. *Jacob S., Dietze G.J., Machicao F., Kuntz G., Augustin H.J.* Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate // *Arzneimittelforschung*. 1996. Vol. 46. P. 269–272.
20. *Jacob S., Henriksen E.J., Tischler H.J. et al.* Improvement of insulin-simulated glucose disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1996. Vol. 104. P. 284–288.
21. *Jansen W., Beck E.* Treatment of diabetic polyneuropathy. A controlled double blind study // *Die Medizinische Welt*. 1987. Vol. 38. P. 838–841.
22. *Kishi Y., Schmelzer J.D., Yao J.K., Zollman P.J., Nickander K.K., Tritschler H.J., Low P.A.* Alpha-lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes*. 1999. Vol. 48. P. 2045–2051.
23. *Kramer H., Rolke R., Hecht M. et al.* Follow-up of advanced diabetic neuropathy // *J. Neurol.* 2005. P. 315–320.
24. *Low P.A., Benrud-Larsen L.M., Sletten D.M. et al.* Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. P. 2942–2947.
25. *Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al.* The ALADIN II Study Group: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two-year multicenter randomized double blind placebo controlled trial (ALADIN II) // *Free Radic. Res.* 1999. Vol. 31. P. 171–179.
26. *Said G., Baudoin D., Toyooka K.* Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy // *J. Neurol.* 2008. Vol. 255. P. 1693–1702.
27. *Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D.* Epidemiology of diabetic neuropathy // *Textbook of Diabetic Neuropathy* / Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds). N.Y., 2003. P. 64–82.
28. *Sumner C.J., Sheth S., Griffin J.W. et al.* The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance // *Neurology*. 2003. Vol. 60. P. 108–111.
29. *Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al.* Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetologia*. 1996. Vol. 39. P. 1377–1384.
30. *Trence D.L.* Peripheral neuropathy in diabetes: is it diabetic neuropathy? // *Clinical diabetes*. 2002. Vol. 20. P.103–104.
31. *Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al.* Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 53–81.
32. *Vinik A.I., Mehrabyan A.* Diabetic neuropathies // *Med. Clin. North Am.* 2004. Vol. 88. P. 947–999.
33. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Meissner H.P., Lobisch M., Schütte K., Nehrlich D., Dannehl K., Gries F.A.; the ALADIN Study Group.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia*. Vol. 38. 1995. № 12. P. 1425–1433.
34. *Ziegler D.* Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. P. 255–261.
35. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau R.J. et al.* The ALADIN III Study group. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. P. 1296–1301.
36. *Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al.* Treatment with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–84



37. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 2365–2370.
38. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic neuropathy: a critical review // *Treat Endocrinol*. 2004. Vol. 3. № 3. P. 173–189.
39. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med*. 2004. Vol. 21. P. 114–121.

С.Б. ШВАРКОВ, С.В. ВЕРШИНИНА, И.В. РЯБОКОНЬ Медикаментозная терапия гипертонивной энцефалопатии

1. Верещагин Н.В. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии. М., 1997.
2. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М., 1987.
3. Ощепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия: принципы профилактики и лечения // *Consilium medicum*. 2004. Т. 6. № 2. С. 128–133.
4. Штутьман Д.Р., Левин О.С. Справочник практического врача по неврологии. М., 1999.
5. Штекеаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения Мексидолом хронической цереброваскулярной недостаточности // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006. Приложение 1.
6. Янишевский С.Н. Опыт применения Мексидола в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006. Приложение 1.
7. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танашиян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях // *Атмосфера. Нервные болезни*. 2006. № 1. С. 33–36.

Л.Г. ТУРБИНА, С.А. ГОРДЕЕВ, А.А. ЗУСЬМАН Комплексное лечение пароксизмальной и перманентной форм хронической нейропатической боли

1. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 192 с.
2. Woolf C., Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management // *Lancet*. 1999. Vol. 353. P. 1959–64.
3. Classification of Chronic Pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, prepared by the Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain / H. Merskey, N. Bogduk eds. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press, 1994. P. 164–222.
4. Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C. et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanism, and treatment recommendation // *Arch. Neurol*. 2003. Vol. 60. P. 1524–34.
5. Finnerup N.B., Otto M., McQuay H.J., et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal // *Pain*. 2005. Vol. 118 (3). P. 289–305.
6. O'Connor A.B. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy // *Pharmacoeconomics*. 2009. Vol. 27 (2). P. 95–112.
7. Павленко С.С. Эпидемиология боли // *Неврол. журн*. 1999. Т. 4. № 1. С. 41–46.
8. Dersh J., Polatli P.B., Gatchel R.J. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations // *Psychosomat. Med*. 2002. Vol. 64. P. 773–786.
9. Quattrini C., Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2003. Bd. 19 (Suppl. 1). P. 2–8.
10. Jensen M.P., Chodroff M.J., Dworkin R.H. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications // *Neurology*. 2007. Vol. 68. P. 1178–82.
11. Breivik H., Collett B., Ventafridda V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment // *Eur. J. Pain*. 2006. Vol. 10 (4). P. 287–333.
12. Bennet M. (ed). Neuropathic pain. Oxford University Press, 2006. 176 p.
13. Карлов В.А. Неврология лица. М.: Медицина, 1991. 288 с.
14. Строчков И.А., Строчков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктагид в лечении диабетической полиневропатии // *Трудный пациент*. 2008. № 12. С.19–23.
15. Hall G.C., Carroll D., McQuay H.J. Primary care incidence and treatment of four neuropathic pain conditions: a descriptive study, 2002–2005 // *BMC Family Practice*. 2008. Vol. 9. P. 26.
16. Adriaansen H., Plaghki L., Mathieu C. et al. Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain-clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies // *Diabetes: Metabolism Research and Reviews*. 2005. Vol. 21. P. 231–240.
17. Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2007. Vol. 4. CD005454.
18. Pelissolo A. Depression and pain: prevalence and clinical implication // *Presse Med*. 2009. Vol. 38. №3. P. 385–391.
19. Jorns T.P., Zakrzewska J.M. Evidence-based approach to the medical management of trigeminal neuralgia // *Br. J. Neurosurg*. 2007. Vol. 21. P. 253–61.
20. Moulin D.E., Clark A.J., Gilron I. et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society // *Pain Res. Manag*. 2007. Vol. 12. P. 13–21.
21. Hall G.C., Carroll D., Parry D., McQuay H.J. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: The UK primary care perspective // *Pain*. 2006. Vol. 122. P. 156–162.
22. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods // *Pain*. 1975. Vol. 1. №. 3. P. 277–299.
23. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. М. 1991. 624 с.
24. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H. et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesion and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4) // *Pain*. 2005. Vol. 114. P. 29–36.
25. Jann M.W., Slade J.H. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression // *Pharmacotherapy*. 2007. Vol. 27. №11. P. 1571–87.