



Болевая диабетическая невропатия: клинические аспекты

О.В. Воробьева, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Воробьева, ovvorobeva@mail.ru

Свыше четверти пациентов с диабетической невропатией (ДН) страдают от боли. Болевая ДН связана с повышенным дистрессом и низким качеством жизни в отличие от ДН без болевого компонента. В статье обсуждаются патогенетические аспекты и клиническая манифестация, а также алгоритм диагностики, патогенетическое и симптоматическое лечение болевой ДН. Отмечается, что препарат альфа-липоевой кислоты Эспа-Липон® может с успехом использоваться как основа патогенетического лечения болевой ДН. Обобщен клинический опыт использования Эспа-Липона в монотерапии для лечения болевой ДН у 22 пациентов. Проведенный анализ свидетельствует в пользу целесообразности как можно более раннего назначения Эспа-Липона после развития болевого невропатического синдрома у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: болевая диабетическая невропатия, хроническая дистальная сенсомоторная полиневропатия, альфа-липоевая кислота, Эспа-Липон

В мире около 400 млн человек страдает сахарным диабетом, что составляет приблизительно 8–9% взрослого населения. Сахарный диабет связан с рядом тяжелых осложнений. Практически у каждого второго больного развивается клинически значимое поражение периферической нервной системы, ассоциированное с негативным прогнозом диабета [1]. Распространенность болевого синдрома колеблется от 10 до 20% среди больных сахарным диабетом и от 40 до 50% среди пациентов с диабетической невропатией (ДН) [2]. Болевая ДН ассоциирована с повышенным дистрессом и низким качеством жизни по сравнению с ДН без болевого компонента. Боль может стать причиной нарушения профессио-

нальной деятельности, нарушения сна, развития депрессии.

Фенотипические варианты болевой диабетической невропатии

Фенотипы ДН различаются по месту сосредоточения боли. Для диффузных форм типична диффузная вовлеченность болевого синдрома. Фокальные формы могут сопровождаться локализованной болью, но они встречаются редко – с частотой от 1 до 5% среди больных диабетом (табл. 1). Классификация диффузных форм ДН связана с временным фактором, позволяющим выделить два наиболее распространенных типа ДН, ассоциированных с болью: острую сенсорную невропатию и хроническую дистальную сен-

сомоторную полиневропатию (ДСПН). Острая сенсорная невропатия характеризуется изолированным болевым синдромом без каких-либо других неврологических признаков. Обычно это остро возникшие жгучие боли, которые локализуются в подошвах стоп («как будто ходишь по горячему песку») и усиливаются ночью. Прикосновения к кожным покровам стоп одежды или обуви причиняют дискомфорт, который можно объективизировать как гиперсенситивность к тактильным (аллодинию) и болевым (гипералгезию) стимулам. Началу острой сенсорной невропатии предшествует стремительная и значительная потеря веса как ответ на адекватный гликемический контроль. Обычно болевой синдром теряет интенсивность в течение нескольких месяцев и не рецидивирует. Исторически для описания синдрома острой сенсорной невропатии использовались термины «диабетическая невропатическая кахексия» и «инсулиновый неврит». Последний термин применялся к случаям развития болевого синдрома в течение нескольких недель после начала терапии инсулином. Стремительная интенсификация гликемического контроля от выраженной гипергликемии до эугликемии – важный фактор риска развития острой сенсорной невропатии. Но, как правило (до 90%), боль сопутствует самой распространенной (около 75% от всех ДН) симметричной восходящей ДСПН. Именно болевому синдрому, связанному с ДСПН, – самому частому осложнению диабета и посвящен настоящий обзор.



Таблица 1. Фокальные болевые ДН

Тип невропатии	Распространенность	Характеристика болевого синдрома
Трункальная невропатия (торакоабдоминальная невралгия/радикулопатия)	Менее 1%	Преимущественно стреляющая, гораздо реже жгучая боль, средней и высокой интенсивности, локализуется унилатерально в области спины, грудной клетки и/или живота. Боль развивается остро, может имитировать аппендицит, холецистит, почечную колику
Диабетическая амиотрофия (проксимальная ДН)	Менее 2%	Жгучая, реже стреляющая боль в бедрах, средней и высокой интенсивности, с асимметричным началом. Боль развивается остро, усиливается в ночной период, одновременно с болью возникает мышечная слабость с последующей атрофией мышц тазового пояса и бедренной мускулатуры. Обычно начало унилатеральное, но в течение нескольких недель или месяцев мышечная слабость распространяется на другую сторону тела
Тоннельные невропатии у больных диабетом	Около 5%	Боль локализуется в зоне иннервации сенсорной порции пораженного нерва. Остро/подостро возникающие ноющие, реже жгучие боли невысокой интенсивности

Патогенетические механизмы

Боль – один из основных и нарушающих качество жизни симптомов ДН, но ее физиологические основы до конца не известны. Несмотря на целостное понимание патофизиологических механизмов, приводящих к развитию ДН, правдоподобной гипотезы, почему у одних индивидуумов развиваются болевые формы заболевания, а у других нет, на сегодняшний день не существует. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что болевая ДН ассоциируется с избыточной массой тела (ожирением), заболеванием периферических артерий и низким уровнем физической активности [3]. Механизмы, лежащие в основе болевой ДН, аналогичны другим невропатическим болевым расстройствам, при которых формируется периферическая и центральная сенсбилизация. Обычно боль рассматривается как один из сенсорных симптомов манифестации невропатии, в основе которых лежит прямое повреждение нервного волокна, в частности слабомиелинизированных А-дельта-волокон и немиелинизированных С-волокон. Но интенсивность боли не зависит от тяжести невропатии, и боль может возникнуть даже в отсутствие повреждения периферических нервов [4]. Разнообразные проявления невропатической боли при диабете и различные ответы на стандарт-

ное лечение заставляют предполагать участие всевозможных механизмов в формировании боли. В недавних исследованиях патофизиологии болевой ДН были установлены дезадаптивные изменения на уровне как периферической, так и центральной нервной системы.

Большое значение в формировании боли имеет повреждение нервных окончаний. Поврежденные нервные окончания продуцируют возбуждающие потенциалы действия, которые интерпретируются центральной нервной системой как боль или дизестезия (спонтанные болевые ощущения). Прямым результатом повреждения нервного волокна становится изменение экспрессии ионных каналов, приводящее к периферической гипервозбудимости [5], что непосредственно связано с невропатической болью. Как показали генетические исследования, пациенты с особенностями вольтаж-зависимых натриевых каналов могут быть более подвержены риску развития невропатической боли в присутствии такого триггера, как диабет [6]. Современные исследования *in vitro* демонстрируют прямую связь между уровнем глюкозы и биофизиологическими изменениями натриевых каналов [7]. Для пациентов с болевой ДН характерен повышенный ток Na^+ по сравнению с пациентами с безболевой невропатией, что может усиливать возбудимость периферических нервов.

Регуляция кальциевых каналов также нарушается в связи с диабетом, в результате увеличивается приток кальция в сенсорные нейроны [8], что сопровождается быстрым выбросом субстанции Р и высвобождением глутамата. Это в конечном итоге приводит к сенситизации нейронов. Экспериментальные исследования на преคลินิกеских моделях диабета демонстрируют, что дегликолизация ингибирует кальциевый ток в ноцицепторах и селективно редуцирует гипералгезию [9].

Болевая ДН может быть результатом изменений, касающихся не только периферического, но и центрального отдела нервной системы. Аллодиния, будучи типичным симптомом болевой ДН, служит аргументом в пользу вовлеченности центральной нервной системы в процессы формирования и поддержания боли [10]. Среди факторов, которые могут становиться причиной гиперактивности спинальных нейронов при ДН, важнейшим является повышение выброса глутамата при первичной афферентной трансмиссии в спинном мозге. Функциональные изменения в зонах центральной нервной системы, обеспечивающих болевую трансмиссию за пределами спинного мозга, хорошо описаны и у пациентов с сахарным диабетом, и на экспериментальных моделях [11]. Функциональные невровизуали-

Неврология



зационные исследования демонстрируют чрезмерную активность различных зон мозга, включая медиальные ядра таламуса, после раздражения стоп термальными стимулами у больных диабетом [12]. Кроме того, у пациентов с болевой ДН уровень N-ацетиласпартата в таламусе выражено меньше, чем у пациентов без болевого синдрома [13]. Необходимо отметить, что при неврологических заболеваниях, ассоциированных с утратой нейронов или их дисфункцией, наблюдается последовательное снижение концентрации N-ацетиласпартата в мозге. Это позволяет рассматривать болевую составляющую ДН с позиции нейродегенерации.

Изменения в эндогенной системе ингибирования боли также были описаны в доклинических и клинических исследованиях ДН. Многие из них касались уровня основных нейротрансмиттеров эндогенного контроля боли в различных зонах центральной нервной системы на животных моделях диабета, но они продемонстрировали противоречивые результаты, особенно на уровне спинного мозга. Были получены доказательства снижения уровня норэпинефрина в стволе мозга и таламусе, но более высокая его концентрация в коре головного мозга животных с диабетом [14]. Кроме того, было показано нарушение индуцированного опиоидами спинального выброса серотонина, что, возможно, объясняет низкий ответ на опиоиды, характерный для экспериментальных моделей ДН [15]. Для пациентов с диабетом и позитивными симптомами невропатии свойствен дисбаланс между ингибиторными и возбуждающими нейротрансмиттерами. Например, уровень гамма-аминомасляной кислоты был значительно ниже, а уровень глутамата значительно выше в задней части островка, а также коэффициент глутамата/гамма-аминомасляной кислоты был выше в таламусе у пациентов с диабетом [16]. Эти изменения могут вносить значимый вклад

в формирование болевой ДН, но необходимы дальнейшие исследования для точного определения их клинического значения.

Клиническая манифестация

ДСПН возникает у каждого второго больного сахарным диабетом, а у около 20% (почти каждого пятого) развиваются невропатические боли (болевы ДСПН) [17]. Спектр ощущений индивидуален и чрезвычайно широк: от умеренной до нестерпимой боли. Вместе с тем некоторые пациенты с выраженной невропатией могут не испытывать боли даже при изъязвлении стопы. Выраженность боли не коррелирует с тяжестью сенсорного дефицита и осложнениями ДН.

Современные исследования опровергают бытовавшие представления об улучшении болезненных симптомов по мере ухудшения тяжести невропатии. Так, обсервационное исследование с применением стандартных инструментов оценки тяжести невропатии (Шкалы невропатического симптоматического счета (Neuropathy Symptomatic Score – NSS) и Шкалы невропатического дисфункционального счета (Neuropathy Disability Score – NDS)), включавшее широкомасштабную когорту больных диабетом (n = 15 692), показало сопоставимую распространенность болезненных симптомов у пациентов с легкой и более тяжелой ДН [18]. Болевой синдром выявлялся у 21% больных с умеренно выраженной (NSS \geq 5 баллов и NDS > 3 баллов) и 60% пациентов с тяжелой невропатией (NDS > 8 баллов). В то же время болевые симптомы наблюдались в 26% случаев без признаков невропатии.

Следует отметить, что распространенность болевой ДН зависит от типа диабета – риск развития болевой ДН удваивается при диабете второго типа. Кроме того, у женщин риск болевой ДН на 50% выше, чем у мужчин.

Типичный признак болевой ДН – жалобы на боль и гипералгезию в ногах, которые обычно усилива-

ются ночью и ослабевают во время ходьбы. Боль может быть постоянной или эпизодической и возникает преимущественно в ногах. По данным клинического исследования, изучавшего локализацию боли у пациентов с болевой ДСПН (n = 105), чаще всего боль затрагивает стопы (96%), подушечки стоп (69%), большой палец стопы (67%), дорзальную поверхность стоп (54%) и значительно реже кисти (39%), плантарную поверхность стоп (37%), голени (37%), область пяток (32%) [19]. При описании неприятных ощущений пациенты, как правило, отмечают жжение, покалывание, стреляющие или ноющие боли, онемение в ногах. Эти ощущения могут появляться или усиливаться при соприкосновении кожных покровов ног с одеждой, постельным бельем (аллодиния). Иногда пациенты, описывая боль, используют более яркие сравнения: горит, бьет электрическим током, колет, мозжит. Интенсивность болезненных ощущений может колебаться от слабых симптомов в одном пальце ноги до тягостных симптомов в обеих ногах [20]. В среднем интенсивность боли умеренная – 5,75 балла по десятибалльной шкале (минимальная боль – 3,6 балла, а максимальная – 6,9 балла) [19]. Характеристики (дескрипторы) и тяжесть боли могут меняться по мере развития ДН. Естественное течение болевой ДН флуктуирующее, и большинство пациентов со временем испытывает самопроизвольное улучшение и даже полное разрешение боли. Однако, по данным небольшого проспективного исследования (n = 56), у 77% больных болезненные симптомы не ослабевали после пятилетнего периода наблюдения [21].

Диагностика

Следует особенно подчеркнуть, что необходимо расспрашивать о болевых симптомах всех пациентов с сахарным диабетом, а не только тех, кто имеет клинические проявления невропатии. Это обусловлено тем, что почти у трети



пациентов боль – единственный симптом невропатии. Диагноз болевой невропатии базируется на описании пациентом боли и типичных проявлениях периферической невропатии, в частности нарушениях со стороны сенсорной сферы и отсутствии/снижении ахилловых и коленных рефлексов. Важно исключать возможные недиабетические причины боли, например боли, связанные с артритами, сосудистыми заболеваниями, злокачественными новообразованиями, стенозом позвоночного канала и другими (недиабетическими) невропатиями. К поиску иных причин (злоупотребление алкоголем, уремия, гипотиреоз, дефицит витамина B₁₂) невропатии и более детальному неврологическому обследованию клинициста должны побуждать следующие клинические факторы:

- выраженная асимметрия неврологического дефицита;

- преобладание моторных нарушений над сенсорными, мононевропатия, поражение черепно-мозговых нервов;
- быстрое развитие или прогрессирование невропатических нарушений;
- прогрессирование невропатии, несмотря на оптимальный гликемический контроль;
- развитие симптомов невропатии только в верхних конечностях;
- семейный анамнез недиабетической невропатии.

Диагноз невропатии не может устанавливаться по клиническому обследованию.

Три ключевых симптома отличают невропатическую диабетическую боль от ноцицептивной: колющая боль, онемение, усиление боли при прикосновении. И все они входят в перечень характеристик шкалы NSS.

Значительно облегчают работу клинициста специально разра-

ботанные Общая шкала оценки неврологических симптомов (Total Symptoms Score – TSS) и Анкета для определения боли (Identification Pain Questionnaire – ID-P). Для клинического подтверждения ДСПН наиболее надежны два скрининговых теста: оценка тактильной чувствительности на стопе с помощью монофиламента и вибрационной чувствительности большого пальца ноги [12]. Алгоритм расширенного исследования представлен в табл. 2 [22].

Дополнительно оценивается скорость проведения возбуждения по моторным и сенсорным волокнам для выявления субклинического поражения быстропроводящих (толстых) волокон. Однако болевой синдром может быть клиническим маркером поражения тонких немиелинизированных волокон. В случае изолированного повреждения тонких волокон скорость проведения возбуждения

Таблица 2. Алгоритм обследования пациента для диагностики невропатии, согласно руководству Международной федерации диабета (2017)

Порядок обследований	Комментарий
1. Оценка тактильной чувствительности в четырех зонах плантарной части стопы с помощью монофиламента	Нарушение тактильной чувствительности в одной из четырех зон позволяет диагностировать невропатию
2. Оценка вибрационной чувствительности	При отсутствии вибрационной чувствительности на большом пальце стопы следует продолжать оценивать чувствительность более проксимальных костных структур (лодыжки, коленной чашечки, вертела), пока пациент не почувствует вибрацию
3. Оценка порогов вибрационной чувствительности с использованием электромеханических инструментов (Biothesiometer или Vibrameter)	Порог чувствительности > 25 V как минимум на одной стопе ассоциирован с высоким кумулятивным риском невропатической ulcerации. Порог между 16 и 24 V соответствует среднему риску. Нормальный показатель порога чувствительности < 15 V характеризуется низким риском
4. Оценка температурной чувствительности дорзальной поверхности стопы с использованием специального прибора Tip-Therm или двух тубов (пробирок) (один с холодной водой – 5–10 °C, второй с теплой водой – 35–45 °C)	Температурная чувствительность градируется как нормальная, слабая или ее отсутствие. При полном отсутствии температурной чувствительности, как правило, отсутствует и боль, поскольку оба эти чувства передаются через тонкие немиелинизированные волокна
5. Оценка болевой чувствительности с использованием шкал TSS и ID-P	TSS – интегративный показатель тяжести и частоты/длительности боли, ранжированный от 0 до 14,64 балла. TSS > 3 баллов рассматривается как патологический показатель. ID-P – оценка невропатической окраски боли
6. Оценка рефлекторной сферы и мышечной силы	Нужно дополнительно исследовать мышечную силу в функциональных пробах, например попросить пациента походить на пятках и носках. Легкая мышечная слабость и сенситивная атаксия могут способствовать падениям больного

Неврология



будет нормальной. В такой ситуации рекомендуется провести обследование, направленное на обнаружение возможного поражения вегетативных волокон. Для ранней диагностики автономной невропатии выполняют тестирование кардиоваскулярных рефлексов (это наиболее простая, неинвазивная, высокочувствительная и воспроизводимая методика). Оно включает оценку частоты сердечных сокращений в покое (паталогическое значение более 100 уд/мин), вариабельности сердечного ритма (лежа, при глубоком дыхании и при ортопробе), подъема артериального давления при проведении пробы Вальсальвы, частоты сердечных сокращений и систолического давления через две минуты после перехода из горизонтального в вертикальное положение, диастолического давления на изометрическое усилие и расчет нормированного QT-интервала. Патологические результаты двух или более тестов подтверждают поражение тонких вегетативных волокон, иннервирующих сосуды и сердце. Альтернативными методами диагностики автономной невропатии могут служить частотные показатели кардиоинтервалографии и 24-часовой мониторинг вариабельности сердечного ритма. Последний метод более чувствителен, чем стандартные кардиальные тесты, и может верифицировать вегетативные нарушения на ранних стадиях болезни.

Наконец, в диагностически сложных случаях может помочь метод кожной биопсии. Его преимущество заключается в том, что он позволяет одновременно оценить состояние миелинизированных и немиелинизированных волокон.

Лечение

Несмотря на яркость симптома, по тем или иным причинам 13% пациентов с болевой ДН не жалуются на боль и более трети (39%) пациентов не получают никакого лечения по поводу боли [23]. Но даже пациенты, которым проводится терапия, в большинстве

случаев не удовлетворены ее результатами. К сожалению, из-за ограниченного понимания механизмов, приводящих к болевой ДСПН, текущие методы лечения остаются неадекватными. Еще одним фактором, который затрудняет ведение пациентов с невропатической болью, является разнообразный ответ на различные методы лечения. Только комплексная терапия, включающая патогенетические и симптоматические средства, способна обеспечить полноценное улучшение состояния пациента.

Патогенетическое лечение

На процессы, лежащие в основе невропатии, патогенетические препараты потенциально оказывают более благоприятное влияние, чем симптоматические средства, купирующие боль. Важность контроля глюкозы крови (на уровне $HbA1c < 7\%$) признается всеми экспертами. Но поскольку в обозримом будущем достижение нормогликемии у большинства пациентов не представляется возможным, особое значение приобретает лечение, направленное на редукцию патогенных эффектов гликемии, в частности окислительного стресса. Опосредованный свободными радикалами окислительный стресс индуцирует нейроваскулярную дисфункцию, в результате которой формируется эндоневральная гипоксия и происходит последующее повреждение нервных волокон. Редукция окислительного стресса с помощью альфа-липоевой кислоты на моделях экспериментального диабета демонстрирует превентивный эффект в отношении нервных волокон и дает рациональное обоснование ее использования у больных диабетом.

На протяжении свыше 40 лет препараты альфа-липоевой кислоты применяются для лечения ДН. Согласно метаанализу ($n = 1258$), инфузии альфа-липоевой кислоты (600 мг/сут в/в) в течение трех недель купируют невропатические симптомы и редуцировали неврологический дефицит [24]. Более того, ставшее классическим

исследование SYDNEY показало, что пятидневная терапия альфа-липоевой кислотой (600 мг перорально) приводила к выраженному улучшению состояния больных ДН, влияя на боль, парестезии и онемение [25]. Интерес представляет многоцентровое рандомизированное четырехлетнее клиническое исследование NATHAN 1, в которое вошли 460 пациентов с ДН. После четырех лет наблюдения в группе, получавшей плацебо, имело место значимое прогрессирование неврологического дефицита. Напротив, в группе, леченной альфа-липоевой кислотой, симптомы невропатии регрессировали, причем терапия хорошо переносилась [26]. Клиническое использование и постмаркетинговые наблюдательные исследования также подтвердили благоприятный профиль безопасности альфа-липоевой кислоты.

Эспа-Липон® – препарат альфа-липоевой кислоты отличается наиболее хорошо изученным спектром переносимости различных форм. В крупном клиническом исследовании Espalipon II были показаны эффективность и хорошая переносимость препарата в лечении ДН. Больные с ДН ($n = 3509$) получили Эспа-Липон® в дозе 600 мг/сут. Целью исследования стала оценка эффективности и переносимости различных форм препарата – растворов для внутривенных инфузий и таблеток. Эффективность препарата как очень хорошую и хорошую оценили 83% лечащих врачей и 80% пациентов. В 95% случаев лечащие врачи и в 95% случаев пациенты таким же образом охарактеризовали его переносимость [27].

В исследовании Л.В. Недосуговой (2007) специально уделялось внимание редукции боли под влиянием Эспа-Липона. Препарат в течение трех недель вводили внутривенно в виде инфузий (по 600 мг/сут), а затем назначали перорально (по 600 мг/сут) на три – шесть месяцев. Болевую чувствительность определяли в баллах по шкале Mc Greii на обеих нижних конечностях, где 0 баллов –



полное отсутствие боли, 20 баллов – очень сильная боль. Через три недели лечения интенсивность боли снизилась почти на 50% (с $15,7 \pm 1,19$ до $8,4 \pm 1,02$ балла), а через три месяца – на 80% (до $3,4 \pm 1,49$ балла) [28].

Нами обобщен клинический опыт использования Эспа-Липона в качестве патогенетической терапии болевой ДСПН. В открытом исследовании было включено 22 пациента, распределенных на две группы: с длительностью болевого синдрома менее двух месяцев ($n = 10$) и более двух месяцев ($n = 12$). Диагноз ДСПН устанавливался на основании клинической картины – нарушения тактильной и вибрационной чувствительности в стопах согласно протоколу (см. табл. 2) и наличия сахарного диабета согласно Диагностическим критериям сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013). Средний возраст больных – $62,8 \pm 6,3$ года. Уровень HbA1c в крови пациентов – от 7,6 до 9,2%. Для верификации невропатической боли применялся опросник DN4. Критерий включения пациентов – сумма баллов по шкале DN4 4 балла и более. Средний балл по шкале DN4 составил $6,2 \pm 1,1$. Между анализируемыми группами не было значимых различий по полу, возрасту, тяжести сахарного диабета. Всем пациентам выполнялись инфузии препаратом Эспа-Липон® (по 600 мг/сут, курс – 15 введений) с дальнейшим переходом на таблетированную форму (по 600 мг/сут) в течение трех месяцев. Для оценки эффективности использовалась 100-миллиметровая Визуальная аналоговая шкала (ВАШ), выраженность болевого синдрома колебалась от 50 до 90 мм (в среднем 71 мм).

К концу терапевтического курса Эспа-Липона интенсивность боли достоверно снизилась в обеих группах (табл. 3). Однако в первый месяц применения Эспа-Липона редуциция отмечалась только в группе с меньшей длительностью болевого синдрома. Уже через четыре недели ле-

Таблица 3. Динамика интенсивности невропатической боли по Визуальной аналоговой шкале на фоне монотерапии Эспа-Липоном у пациентов с ДСПН и разной длительностью болевого синдрома ($M \pm \delta$), баллы

Период	Группа 1	Группа 2
Неделя 0	$76,2 \pm 10,5$	$64,4 \pm 10,6$
Неделя 4	$53,5 \pm 11,1^*$	$58,7 \pm 12,4$
Неделя 12	$34,2 \pm 12,7^*$	$46,5 \pm 11,5^*$

* Различия достоверны, $p < 0,05$ (внутригрупповая динамика по отношению к исходному показателю).

чения у пациентов первой группы зафиксированы достоверные позитивные изменения в интенсивности боли. Через три месяца терапии наблюдалась полная редуциция боли у 40% больных первой группы и только у 8,3% пациентов второй группы. В последующем симптоматическая терапия потребовалась 20% пациентов в первой группе и 41,7% во второй. Таким образом, Эспа-Липон® начал действовать раньше и продемонстрировал более высокую эффективность в группе с меньшей длительностью болевого синдрома.

В ходе исследования отмечена хорошая переносимость Эспа-Липона. Важно, что обобщенный клинический опыт свидетельствует в пользу целесообразности возможно более раннего назначения Эспа-Липона после развития болевого невропатического синдрома у больных сахарным диабетом. Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать Эспа-Липон® как весьма перспективный препарат для патогенетического воздействия на болевую ДН.

Симптоматическое лечение

Симптоматическое лечение может вызывать серьезные затруднения. Залог эффективного лечения боли – баланс между достаточным купированием боли и вероятными побочными эффектами проводимой терапии. В отличие от лекарств патогенетической направленности симптоматические препараты модулируют боль без значимого влияния на невропатические препараты и про-

стые анальгетики не способны контролировать боль, ассоциированную с ДН. Обычно пациентам поэтапно назначаются препараты, зарегистрированные для лечения невропатической боли. Для оценки анальгетических возможностей того или иного средства в клинической практике можно использовать простой инструмент – среднее число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода (Number Needed to Treat – NNT). Этот показатель помогает практически врачу индивидуально подобрать анальгетическую терапию. Величины NNT для препаратов, наиболее часто назначаемых при болевой ДСПН, приведены в табл. 4 [29].

Психотропные препараты, в частности трициклические антидепрессанты. Эти препараты наиболее хорошо изучены и применяются уже более 30 лет для лечения хронических болевых синдромов. Их основной механизм обезболивания – активация системы центрального нисходящего контроля, что опосредованно нивелирует гипералгезию и аллодинию. Имипрамин, amitриптилин и кломипрамин сбалансированно ингибируют обратный захват норэпинефрина и серотонина. Среди 100 пациентов с диабетической невропатической болью, которые лечатся антидепрессантами, у трети боль редуцирует на 50%. Чаще в свободной клинической практике используется amitриптилин. Чтобы минимизировать побочные эффекты, его следует титровать. Инициальная доза – 25 мг (или 10 мг для особенно чувстви-

Неврология



Таблица 4. Препараты для лечения болевой ДСПН

Тактика	Лекарственные препараты	Суточная доза	Дополнительные сведения	NNT (редукция боли на $\geq 50\%$ после трех – пяти недель лечения)
Оптимальный контроль глюкозы	Диета, таблетированные антидиабетические средства, инсулин	Индивидуальный подбор	Цель – HbA1c 6,5–7%	–
Патогенетическое лечение	Альфа-липоевая кислота	600 мг в/в инфузии 600–1800 мг/сут <i>per os</i>	Благоприятный профиль переносимости	2,8–4,2
Препараты первой линии симптоматического лечения	Амитриптилин	От 10 до 25–150 мг	Значимые побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, кардиотоксический эффект	2,1
	Дулоксетин	От 30 до 60–120 мг	Значимые побочные эффекты: тошнота, сонливость, головокружение, сухость во рту, диспепсия	5,3
	Венлафаксин	75–225 мг		6,9
	Прегабалин	От 50 до 300–600 мг	Значимые побочные эффекты: сонливость, головокружение, головная боль, прибавка в весе, периферические отеки	4,0
	Габапентин	От 300 до 1800–3600 мг		3,8–4,0

тельных пациентов) принимается один раз в вечернее время (за один час до сна), затем она постепенно наращивается. Средняя терапевтическая доза составляет 75 мг/сут, максимальная доза – 150 мг/сут. Анальгетический эффект амитриптилина реализуется быстрее (не позднее чем через две недели), чем антидепрессивный. В качестве альтернативных средств с меньшим седативным и антихолинергическим эффектом могут рассматриваться дезипрамин или препараты двойного действия (дулоксетин и венлафаксин). Длительность ле-

чения – от 12 недель до шести месяцев.

Модуляторы кальциевых каналов (альфа-2-дельта-лиганды). Важный представитель этой группы – габапентин относится к классу противосудорожных препаратов, используемых для лечения болевой ДСПН. Габапентин структурно связан с гамма-аминомасляной кислотой и играет значимую роль в передаче и модуляции боли. Прегабалин – более специфический альфа-2-дельта-лиганд, имеющий более (в шесть раз выше) выраженный родство к рецепторам,

чем габапентин. При приеме прегабалина в дозе 600 мг/сут снижение боли на 50% наблюдалось у 47% больных (NNT – 4,0). Блокаторы натриевых каналов (карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин) довольно часто используются для купирования невропатической боли, но не зарегистрированы для лечения болевой ДСПН. В клинической практике вышеописанные препараты разных классов, как правило, комбинируют, но исследований работ, демонстрирующих наиболее удачные комбинации, практически нет. *

Литература

1. Van Hecke O., Austin S.K., Khan R.A. et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies // *Pain*. 2014. Vol. 155. № 4. P. 654–662.
2. Didangelos T., Doupis J., Veves A. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects // *Handb. Clin. Neurol.* 2014. Vol. 126. P. 53–61.
3. Ziegler D., Rathmann W., Meisinger C. et al. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry // *Eur. J. Pain*. 2009. Vol. 13. № 6. P. 582–587.
4. Sorensen L., Molyneaux L., Yue D.K. The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes // *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. № 4. P. 883–887.
5. Dickenson A.H., Matthews E.A., Suzuki R. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants // *Eur. J. Pain*. 2002. Vol. 6. Suppl. A. P. 51–60.
6. Sloan G., Shillo P., Selvarajah D. et al. A new look at painful diabetic neuropathy // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 144. P. 177–191.
7. Singh J.N., Jain G., Sharma S.S. In vitro hyperglycemia enhances sodium currents in dorsal root ganglion neurons: an effect attenuated by carbamazepine // *Neuroscience*. 2013. Vol. 232. P. 64–73.

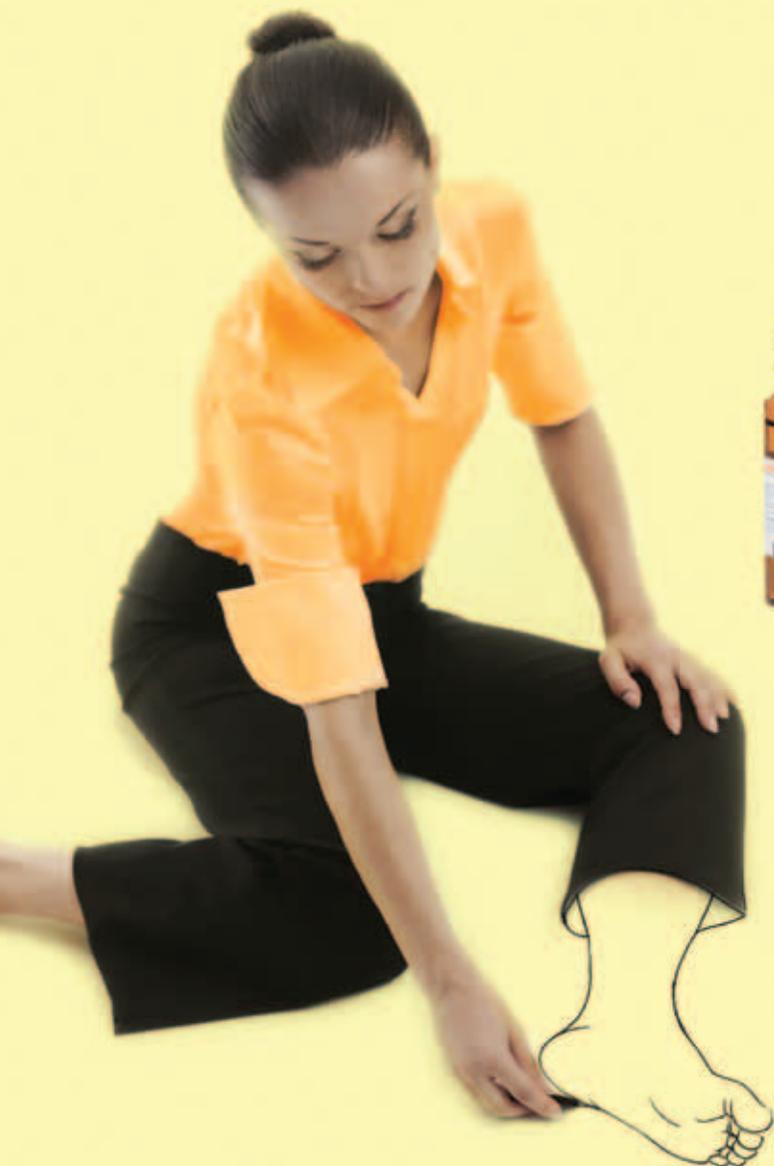
Всё в наших руках!

ЭСПА-ЛИПОН®

тиоктовая кислота

✓ Доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической¹

✓ Раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении²



- Естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- Гепатопротекторное, гиполлипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- Улучшает трофику нейронов

1. Ziegler D, Novak H, Kempner P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine 2004; 21:114-21 Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial, Diabetes Care, 2006 nov;29(11):2365-70

2. Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Креминская, "Клиническая фармакология и терапия", 1998, т.7, №2



8. Hall K.E., Liu J., Sima A.A., Wiley J.W. Impaired inhibitory G-protein function contributes to increased calcium currents in rats with diabetic neuropathy // *J. Neurophysiol.* 2001. Vol. 86. № 2. P. 760–770.
9. Mendis S., Kumarasunderam R. The effect of daily consumption of coconut fat and soya-bean fat on plasma lipids and lipoproteins of young normolipidaemic men // *Br. J. Nutr.* 1990. Vol. 63. № 3. P. 547–552.
10. Aslam A., Singh J., Rajbhandari S. Pathogenesis of painful diabetic neuropathy // *Pain Res. Treat.* 2014. Vol. 2014. ID 412041.
11. Silva M., Amorim D., Almeida A. et al. Pronociceptive changes in the activity of rostroventromedial medulla (RVM) pain modulatory cells in the streptozotocin-diabetic rat // *Brain Res. Bull.* 2013. Vol. 96. P. 39–44.
12. Tseng M.T., Chiang M.C., Chao C.C. et al. fMRI evidence of degeneration-induced neuropathic pain in diabetes: enhanced limbic and striatal activations // *Hum. Brain Mapp.* 2013. Vol. 34. № 10. P. 2733–2746.
13. Sorensen L., Siddall P.J., Trenell M.I., Yue D.K.. Differences in metabolites in pain-processing brain regions in patients with diabetes and painful neuropathy // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. № 5. P. 980–981.
14. Ezzeldin E., Souror W.A., El-Nahhas T. et al. Biochemical and neurotransmitters changes associated with tramadol in streptozotocin-induced diabetes in rats // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. ID 238780.
15. Suh H.W., Song D.K., Wie M.B. et al. The reduction of antinociceptive effect of morphine administered intraventricularly is correlated with the decrease of serotonin release from the spinal cord in streptozotocin-induced diabetic rats // *Gen. Pharmacol.* 1996. Vol. 27. № 3. P. 445–450.
16. Petrou M., Pop-Busui R., Foerster B.R. et al. Altered excitation inhibition balance in the brain of patients with diabetic neuropathy // *Acad. Radiol.* 2012. Vol. 19. № 5. P. 607–612.
17. Sloan G., Shillo P., Selvarajah D. et al. A new look at painful diabetic neuropathy // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 144. P. 177–191.
18. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R. et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetes population in the U.K. // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 10. P. 2220–2224.
19. Galer B.S., Gianas A., Jensen M.P. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2000. Vol. 47. № 2. P. 123–128.
20. Quattrini C., Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003. Vol. 19. Suppl. 1. P. S2–8.
21. Daousi C., Benbow S.J., Woodward A., MacFarlane I.A. The natural history of chronic painful peripheral neuropathy in a community diabetes population // *Diabet. Med.* 2006. Vol. 23. № 9. P. 1021–1024.
22. Clinical practice recommendation on the diabetic foot: a guide for health care professionals. International Diabetes Federation, 2017.
23. Daousi C., MacFarlane I.A., Woodward A. et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 9. P. 976–982.
24. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabet. Med.* 2004. Vol. 21. № 2. P. 114–121.
25. 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. № 11. P. 2365–2370.
26. Ziegler D., Low P.A., Litchy W.J. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. № 9. P. 2054–2060.
27. Клиническое исследование Espalipon II. Дозировка 600 мг (№ исследования 616-14-94-002 02.05.1995).
28. Недосузова Л.В. Альфа-липоевая кислота (Эспа-Липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии // *Международный эндокринологический журнал.* 2007. Т. 8. № 2. С. 49–51.
29. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 32. Suppl. 2. P. S414–S419.

Pain Diabetic Neuropathy: Clinical Aspects

O.V. Vorob'eva, DM, Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Vladimirovna Vorob'eva, ovvorobeva@mail.ru

Over a quarter of diabetic neuropathy (DN) patients suffer from pain. Painful DN is associated with increased distress and low quality of life in contrast to the DN without a painful component. The article discusses the pathogenetic aspects and clinical manifestation, as well as the diagnostic algorithm as well as pathogenetic and symptomatic treatment of pain DN. Noted that the preparation of alpha-lipoic acid Espalipon® can be successfully used as the basis of pathogenetic treatment of pain DN. Summarized the clinical experience of using Espalipon® in monotherapy for the treatment of pain DN in 22 patients. The analysis indicates in favor of the reasonability of the earliest possible appointment of Espalipon® after the development of pain neuropathic syndrome in patients with diabetes mellitus.

Key words: pain diabetic neuropathy, chronic distal sensorimotor polyneuropathy, alpha-lipoic acid, Espalipon