

М.В. Нестерова¹, В.В. Галкин²

¹Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, Екатеринбург, ²Эндокринологический диспансер Демидовской центральной городской больницы, Нижний Тагил

Патогенез, классификация, клиника и лечение диабетической полинейропатии

Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную эпидемию, сопровождается развитием поздних осложнений в виде диабетической полинейропатии (ДПН) и синдрома диабетической стопы, что приводит к ощутимым социальным и экономическим последствиям. ДПН развивается в различные сроки практически у всех больных СД. Отмечена четкая корреляция между наличием и выраженностью болевой ДПН и длительностью СД, уровнем гликозилированного гемоглобина и тяжестью ДПН. Несмотря на обилие теорий развития ДПН, ее основным установленным патогенетическим фактором является гипергликемия. Из-за вариабельности клинических симптомов в литературе нет универсальной классификации ДПН. Основные направления лечения — воздействие на патогенез болезни и назначение симптоматических средств. Патогенетическое лечение ДПН включает компенсацию углеводного обмена с назначением средств нейрометаболического действия. Боль при ДПН можно контролировать с помощью антидепрессантов, антиконвульсантов, местных анестетиков и опиоидных анальгетиков. Хотя в последнее время накоплено много данных о патогенезе поражения периферической нервной системы, пока не разработан универсальный стандарт эффективной терапии ДПН и наблюдения за такими пациентами.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, болевой синдром, сахарный диабет.

Контакты: Марина Валентиновна Нестерова mvnesterova@gmail.com

Diabetic polyneuropathy: pathogenesis, classification, clinical presentation, and treatment

M.V. Nesterova¹, V.V. Galkin²

¹Sverdlovsk Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans, Yekaterinburg; ²Endocrinology Dispensary, Demidov Central Town Hospital, Nizhny Tagil

Diabetes mellitus (DM) is a global epidemic followed by late complications as diabetic polyneuropathy (DPN) and diabetic foot syndrome, leading to appreciable social and economic consequences. Virtually all patients with DM develop DPN in different periods. There is a clear correlation between the presence and magnitude of painful DPN and the duration of DM and the level of glycosylated hemoglobin and the severity of DPN. In spite of the abundance of theories of the development of DPN, its main identified pathogenetic factor is hyperglycemia.

The literature gives no universal classification due to the variability of clinical symptoms. The main goals of treatment are to affect the pathogenesis of the disease and to prescribe symptomatic medications. The pathogenetic treatment of DPN includes compensation for carbohydrate metabolism and use of neurometabolic drugs. Pain from DPN may be controlled with antidepressants, anticonvulsants, local anesthetics and opioid analgesics. Although much evidence for the pathogenesis of peripheral nervous system injury has been recently accumulated, a universal standard for the effective therapy of DPN and the follow-up of these patients has not yet been developed.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, painful syndrome.

Contact: Marina Valentinovna Nesterova mvnesterova@gmail.com

Введение

Диагностика и лечение диабетической полинейропатии (ДПН) как самого частого варианта неврологического осложнения сахарного диабета (СД) — актуальная проблема современной медицины вследствие широкого распространения и значительных материальных потерь, связанных с нетрудоспособностью таких пациентов. ДПН входит в классическую триаду поздних осложнений СД наряду с диабетической ретинопатией и нефропатией, приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти больных. В последние десятилетия благодаря успехам эндокринологии и внедрению в практику новых препаратов инсулина значительно увеличилась продолжительность жизни больных СД. В то же время вырос процент поздних осложнений

СД, в том числе ДПН. Проявления нейропатии — междисциплинарная проблема, они встречаются в практике неврологов, терапевтов, эндокринологов, дерматологов, хирургов-подиатров, специалистов по восстановительной медицине. В настоящее время данная проблемы активно изучается диабетологами и неврологами: исследуют патогенез ДПН, развитие болевого синдрома, а также пути воздействия на эти процессы с целью улучшения качества и продления жизни больных СД.

СД — одно из самых распространенных заболеваний, которым страдает 10–15% населения экономически развитых стран, при этом число больных удваивается каждые 10–15 лет [1]. По данным разных исследователей, ДПН в различные сроки развивается практически у всех больных СД,

частота ее варьирует в больших пределах, на долю ДПН приходится 30% всех случаев полинейропатии. [2–11]. По данным Рочестерского исследования, распространенность ДПН в Северной Америке – около 50%, что соответствует ее частоте в европейской популяции больных СД [5, 12–14]. Ряд авторов указывает, что развитие ДПН зависит от компенсации углеводного обмена, длительности и типа СД: ДПН диагностируется у 7,5–10% пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа [7–9]. По данным других авторов, распространенность ДПН при СД 1-го и 2-го типа примерно одинакова и зависит не только от продолжительности СД, но и от эффективности его лечения [15–19]. Частота выявления ДПН напрямую связана с диагностическими критериями, используемыми в различных популяционных исследованиях. В отдельных исследованиях частота ДПН, диагностируемой при электронейромиографии, достигала 90–100%. До 50% пациентов имеют бессимптомную форму ДПН, а болевой синдром при ДПН встречается примерно в 10–20% случаев и относится к наиболее мучительным проявлениям заболевания [3, 20, 21]. В 2006 г. М. Davies и соавт. [22] опубликовали результаты исследования, в котором жалобы на болезненные ощущения предъявляли 64% пациентов, при этом только у 19% из них выявлена «истинная» болевая ДПН. Отмечена четкая корреляция между наличием и выраженностью болевой ДПН и длительностью СД, уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c), тяжестью ДПН. В настоящее время признано, что частота развития ДПН связана с длительностью СД, уровнем HbA1c и его значительными колебаниями, дислипидемией, высоким индексом массы тела, альбуминурией, гипертонией и курением [18, 19, 23].

Патогенез

Существует множество различных теорий, объясняющих причины и механизмы развития ДПН. В то же время основным установленным патогенетическим фактором возникновения ДПН является гипергликемия [24, 25]. М.А. Pfeiffer и М.Р. Schumer [26] предположили, что патогенез ДПН условно может быть разделен на функциональные и анатомические нарушения. Функциональные изменения развиваются в ранних стадиях ДПН и полностью или частично обратимы на фоне стабильного гликемического контроля, что подтверждается исследованиями DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [10, 27]. В настоящее время выделяют 4 основные теории патогенеза ДПН: метаболическую, сосудистую, наследственную и дизиммунную [2, 28–31].

Гипергликемия вызывает нейрональное повреждение вследствие внутриклеточного повышения уровня глюкозы с избыточным метаболизмом (с активацией полиолового пути утилизации глюкозы под действием альдоредуктазы) и накоплением токсических продуктов (сорбитол, фруктоза), повышением внутриклеточного осмотического давления, отеком нейронов. Отмечается, что гипергликемия с накоплением токсических метаболитов и конечных продуктов гликирования усиливает образование свободных радикалов с развитием «окислительного стресса» и снижение уровня миоинозитола, что также оказывает повреждающее действие на нейроны. В настоящее время феномен «окислительного стресса» рассматривают в качестве основной причины поздних осложнений СД, в том числе генерализованного поражения периферических нервов. Снижение уровня факторов роста нерва при

ДПН ухудшает регенераторные возможности аксонов, что способствует прогрессированию аксональной дегенерации и сегментарной демиелинизации. По данным многочисленных крупных контролируемых исследований, таких как DCCT, UKPDS, Рочестерская когорта, VACS DM (Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus), Steno-2, определена четкая связь длительности СД и степени гипергликемии с тяжестью ДПН [5, 10, 27, 32–35].

Сосудистая теория наряду с метаболической также рассматривается как одна из ведущих в патогенезе ДПН. Академик А.С. Ефимов писал: «... диабет, начинаясь как болезнь обмена, становится преимущественно сосудистой патологией» [36, 37]. Уделяется внимание микроангиопатии, также развивающейся в результате гликирования эндотелиальных клеток, при этом поражаются vasa nervorum и нарушается эндоневральная циркуляция с формированием перикапиллярного отека. Сосудистая теория объясняет и развитие диабетической ретинопатии и нефропатии [24, 25].

Эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение выработки вазоактивных релаксирующих агентов (NO) способствуют развитию ишемии нерва. В результате длительно текущих нарушений метаболизма и электролитного баланса формируются дегенеративные и апоптотические изменения в периферическом нерве. Основные взаимодополняющие патогенетические механизмы, такие как ишемия нерва и метаболические нарушения, могут соотноситься как причина и следствие, замыкая, таким образом, порочный круг [38].

В отдельных работах [29–31] рассматривается значение наследственной и дизиммунной теории ДПН.

При ДПН боль является нейропатической и возникает в результате прямого поражения Аδ- и С-волокон, а также взаимодействия ноцицептивных и антиноцицептивных путей на различных уровнях нервной системы. Механизмы боли включают спонтанную эктопическую активность поврежденных аксонов и сенситизацию болевых рецепторов, а также взаимодействие периферических сенсорных волокон и извращенную чувствительность к медиаторам. Большое внимание уделяется изучению механизмов центральной сенситизации и недостаточности ингибирующих нисходящих влияний на задний рог спинного мозга. Центральная сенситизация является результатом нейропластичности под действием повреждающих нейроны факторов. Этот процесс считается решающим в формировании синдрома нейропатической боли и приводит к развитию аллодинии и гиперпатии [39].

Классификация, клиника и диагностика диабетической полинейропатии

По определению ВОЗ, ДПН – болезнь, характеризующаяся прогрессирующей гибелью нервных волокон, приводящей к потере чувствительности и развитию язв стопы [40, 41].

Из-за варибельности клинических симптомов нет универсальной классификации ДПН. Проблемам диагностики и созданию классификации заболеваний периферической нервной системы посвящены работы отечественных авторов (Л.О. Бадалян и соавт., И.П. Антонов, В.С. Лобзин, А.С. Ефимов, Б.М. Прихожан, Н.М. Жулев и соавт., О.С. Левин), в которых представлен большой клинический материал, в том числе описания пациентов с полинейропатиями различной этиологии, включая ДПН. В отечественной классификации заболеваний периферической нервной системы И.П. Анто-

нова [42] ДПН отнесена в раздел III «Множественные поражения корешков, нервов», подраздел «дисметаболические полинейропатии», совместно с идиопатическими, наследственными, токсическими, дисциркуляторными, аллергическими полинейропатиями, инфекционными полиневритами и полирадикулоневритами. В классификации полинейропатий Л.О. Бадаляна ДПН включена в V раздел «Метаболические полинейропатии», раздел B «Вторичные полинейропатии» [43]. В 1999 г. N. Latov опубликовал классификацию нейропатий, в которой ДПН включена в I раздел «Нейропатии, связанные с эндокринными заболеваниями и заболеваниями почек», подраздел A [44]. Данные классификации основаны прежде всего на топическом определении уровня поражения и этиологии заболевания периферической нервной системы, но не учитывают клинические формы, варианты, типы течения и степень тяжести ДПН. В 1987 г. А.К. Asbury, K.W. Gilliat [45] предложили классифицировать ДПН по топографии на дистальную нейропатию с сенсорным, моторным, смешанным (сенсомоторным) и вегетативным вариантами и симметричную проксимальную моторную, а также локальную и множественную. Одна из наиболее широко используемых классификаций с учетом клинических форм была предложена Р.К. Thomas в 1997 и 2003 гг. [46, 47] и включает деление на обратимую нейропатию (транзиторная гипергликемическая нейропатия, острая сенсорная болевая, краниальные, множественные мононейропатии и радикулоневропатии) и прогрессирующую (дистальная сенсомоторная полинейропатия, проксимальная моторная нейропатия, вегетативная нейропатия). С учетом стадии ДПН А.С. Ефимов и соавт. [37] в 1981 г. предложили классификацию нейропатии, согласно которой выделяют доклиническую, начальную, явную и выраженную стадии. Данная классификация близка к классификации, предложенной Р.Д. Дуск и соавт. [37, 48, 49], в которой выделено 4 стадии ДПН: бессимптомная (N1a); легкая (N1b и N2a); умеренная (N2b) и тяжелая инвалидизирующая (N3). Также существует классификация Международной группы экспертов по ДПН, в которой выделяют хроническую и острую болевые формы, безболевою форму и стадию поздних осложнений [50]. В МКБ-10 (1995) ДПН размещена в разделе «Полинейропатии и другие поражения периферической нервной системы» как «Диабетическая полинейропатия при болезнях (E10–E14 с общим четвертым знаком .4)» (G63.2) [51].

Клинические проявления ДПН подробно описаны в многочисленных руководствах по неврологии и эндокринологии [1, 2, 15, 28, 37, 28, 40, 52–60]. Значительная протяженность периферических нервных волокон предопределяет высокую активность обменных процессов в них, для чего необходимо их адекватное обеспечение кислородом и энергией. Поэтому наиболее подвержены развитию ДПН нижние конечности, прежде всего стопа.

Несмотря на многообразие клинических форм ДПН, хроническая сенсомоторная полинейропатия (син.: дистальная симметричная полинейропатия, ДПН) – самая частая форма нейропатии при СД, на долю которой приходится около 60% наблюдений. Среди других вариантов полинейропатии встречаются схожие по течению острая сенсорная (болевая) и транзиторная гипергликемическая нейропатия (по 10%). Другие варианты встречаются в клинической практике менее чем в 5% случаев.

Острая сенсорная ДПН развивается на фоне декомпенсации СД или кетоацидоза и характеризуется острой бо-

лью в виде ощущения жжения (особенно в стопах), «прострелов», «удара ножом или током», гиперестезии, аллодинии, усиливающейся в вечернее время и ночью. Выпадения чувствительности и моторные нарушения не выражены, редко наблюдается снижение ахиллова рефлекса. Ранее для обозначения данного варианта нейропатии использовали термин «инсулиновый неврит» (инсулиновая нейропатия). По развитию и течению острая болевая нейропатия значительно отличается от хронической сенсомоторной ДПН. Острая болевая нейропатия начинается остро или подостро, а выраженная болевая симптоматика, как правило, ослабевает и купируется за короткое время (до 1 года).

Хроническая сенсомоторная нейропатия, как правило, начинается бессимптомно (субклинически) и может являться единственным проявлением СД. У многих пациентов неврологические нарушения обнаруживаются случайно при скрининговом обследовании или в момент выявления осложнений. Симптомы менее интенсивны, чем при острой болевой нейропатии, и непостоянны, усиливаются к вечеру. Описываются «отрицательные» симптомы: онемение или «ощущение немых ног». В последнее время в литературе все чаще проявлением ДПН признается жалоба на неустойчивость, возникающая вследствие нарушения проприоцепции, которая может приводить к падениям, нарушению походки, а также последующему развитию «стопы Шарко». ДПН в 15 раз увеличивает риск падения пациента. При осмотре обычно выявляется симметричное выпадение чувствительности на нижних конечностях по полинейропатическому или «мозаичному» типу. Ахиллов рефлекс снижен или отсутствует, рефлекс может ослабляться или отсутствовать и коленный рефлекс. С течением заболевания возможно развитие слабости мелких мышц стоп и рефлекс – рук. В тяжелых случаях, сопровождающихся потерей проприоцептивной чувствительности, может появляться неустойчивость в позе Ромберга. Развитие специфических деформаций стопы с высоким сводом (pes cavus) и молоточкообразной деформации стоп, повышают риск развития синдрома диабетической стопы [40, 41].

В литературе обсуждается две проблемы, возникающие при диагностике ДПН: 1) раннее выявление полинейропатии у пациентов с установленным СД; 2) диагностика самого СД и уточнение его причины у больных с явной клиникой полинейропатии. Во многих руководствах особое внимание уделяется тщательному клиническому обследованию, поскольку отсутствие симптомов не говорит об отсутствии нейропатии, так как часто она бывает бессимптомной. Акцент делается на использовании скрининг-тестов: исследование тактильной чувствительности с помощью монофиламента (Semmes–Weinstein), вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона на 128 Гц, температурной чувствительности с помощью Типтерм, а также шкал и опросников для выявления полинейропатии. Для уточнения диагноза применяют современные электрофизиологические инструментальные методы исследования: электронейромиографию, тепловизионное исследование, ультразвуковую доплерографию, реовазографию, а также методы количественной оценки болевой и температурной чувствительности с помощью нейрометра [58, 61–65]. Важность исключения других причин развития ДПН подчеркнута в Рочестерском исследовании, по данным которого около 10% больных СД имели недиабетическую причину нейропатии [5].

Лечение диабетической полинейропатии

В литературе представлено большое число работ, касающихся терапии ДПН [1, 39, 52, 53, 56, 58, 64, 66–74]. Основные направления лечения — воздействие на патогенез заболевания и назначение симптоматических средств.

Патогенетическое лечение ДПН включает компенсацию углеводного обмена с назначением средств нейрометаболического действия.

Нормализация уровня глюкозы в крови достоверно снижает риск развития ДПН. Исследование DCCT показало, что нормализация углеводного обмена и адекватный гликемический контроль в последующем уменьшают риск развития ДПН на 64% и частоту выявления нарушений проводимости по нервным волокнам на 44% у пациентов с СД 1-го типа. Также отмечено, что на фоне стабильного гликемического контроля именно у пациентов с недавно выявленной ДПН отмечался регресс ее клинических проявлений [27]. Подобные выводы сделаны и в исследовании UKPDS, проведенном в Великобритании и показавшем, что у пациентов с СД 2-го типа, получавших интенсивную сахароснижающую терапию, и снижением уровня HbA_{1c} до 7,0%, отмечалось статистически значимое уменьшение на 40% частоты развития ДПН по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию [10]. Но интенсивная гипогликемическая терапия не в состоянии полностью исключить возникновение ДПН или привести к серьезному регрессу либо ликвидации ее клинических проявлений. В связи с этим требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение.

Для лечения ДПН в разные годы было предложено множество средств нейрометаболического действия. Основными препаратами с патогенетическим действием являются жирорастворимые производные тиамин.

В клинической практике наиболее широкое распространение получили препараты жирорастворимых производных тиамин [75–77], в частности бенфотиамин. Препарат увеличивает активность транскетолазы, фермента, регулирующего углеводный обмен, что нормализует содержание промежуточных продуктов обмена глюкозы за счет активации пентозофосфатного шунта. Активность транскетолазы может значительно увеличиваться при введении больших доз бенфотиамин [78]. В отличие от водорастворимого тиамин, всасывание которого является дозозависимым и ограничено 5–10 мг/сут, именно бенфотиамин способен создавать высокие (лечебные) концентрации внутри клетки. Биодоступность бенфотиамин превышает таковую водорастворимого тиамин в 4–5 раз, и при использовании высоких доз в кровь поступает 100% препарата. Некоторыми авторами показано снижение уровня тиамин в крови у пациентов с ДПН. Низкое содержание тиамин в плазме у больных СД приводит к уменьшению активности транскетолазы и пентозно-фосфатного пути утилизации промежуточных продуктов метаболизма глюкозы. Бенфотиамин применяют для лечения поздних осложнений СД, что базируется на результатах данных контролируемых клинических испытаний [79, 80]. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании BENDIP (BENfotiamine in DIabetic Polineuropathy), проведенном в Германии, установлено, что бенфотиамин достоверно уменьшает выраженность субъективных и объективных симптомов полинейропатии [81]. Другое исследование BEDIP study выявило высокую эффек-

тивность больших доз бенфотиамин в комбинации с витаминами В₆ и В₁₂ [82]. Комбилипен® табс — первый и на сегодняшний день единственный препарат отечественного производства, который содержит высокоэффективный бенфотимин в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂. Суточная доза Комбилипена табс — от 1 до 3 таблеток.

Антиоксиданты уменьшают выраженность оксидантного стресса, действуя как ловушки свободных радикалов. Основной массив данных об эффективности антиоксидантов при ДПН относится к применению α -липовой (тиоктовой) кислоты [83–85]. Лечебный эффект α -липовой (тиоктовой) кислоты заключается в ее мощном антиоксидантном действии. Высокая эффективность α -липовой (тиоктовой) кислоты подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях, таких как ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DEKAN, NATHAN I и NATHAN II [86–91]. Эти контролируемые исследования показали, что применение препаратов α -липовой (тиоктовой) кислоты уменьшает как субъективные, так и объективные проявления ДПН, болевой синдром, улучшает чувствительность. Кроме того, отмечены хорошая переносимость и безопасность этих препаратов. Средняя суточная доза тиюктовой кислоты составляет 600 мг, ее следует принимать одновременно, существенное увеличение дозы препарата не влияло на его переносимость и безопасность. В России представлены несколько препаратов α -липовой (тиоктовой) кислоты, одним из которых является Октолипен® (ОАО «Фармстандарт», Россия). Октолипен имеет несколько форм выпуска: таблетки (600 мг №30), капсулы (300 мг №30) и концентрат для приготовления раствора для инфузий (300 мг/10 мл), что позволяет подобрать оптимальную схему лечения.

Показано, что антиоксиданты достоверно снижают выраженность болевого синдрома и уменьшают нарушения чувствительности у пациентов с ДПН [92, 93].

Для патогенетического лечения ДПН используется препарат из группы фибратов фенофибрат. В австралийском наблюдательном исследовании FREMANTLE (1237 пациентов с СД 2-го типа, 5 лет наблюдения) показано достоверное снижение риска возникновения ДПН на 70% и обратное развитие уже существующей нейропатии на 40% при применении фенофибрата курсами по 4 мес 2 раза в год независимо от наличия дислипидемии [94]. По данным исследования FIELD (9795 пациентов с СД 2-го типа, 5 лет наблюдения), под влиянием фенофибрата снизились риск возникновения первой ампутации вследствие ДПН конечностей на 36% и общее количество ампутаций на 47% [95, 96].

В литературе встречаются указания на положительный эффект при ДПН амиридина (ипидакрин), Гинко Билоба, церебролизина, гамма-линоленовой кислоты, ацетил-L-карнитина, витамина С, витамина Е, этилметилгидроксипиридина сукцината, триметилгидразиния пропионата (мельдоний) при лечении ДПН [75, 97–109].

Имеются сообщения об экспериментальных методах лечения ДПН. К ним относятся применение ингибиторов альдоредуктазы, воздействующих на полиоловый путь метаболизма глюкозы. С. Chalk и соавт. [110] выполнили систематический обзор 32 рандомизированных контролируемых исследований данных Кокрановской библиотеки и не получили убедительных данных о преимуществе ингибиторов альдоредуктазы в лечении полинейропатии. Ингибиторы

альдоредуктазы не используются для лечения ДПН в странах Северной Америки и Европы. В Японии разрешено применение эпалрестата. В литературе есть указания на попытки лечения ДПН человеческим рекомбинантным фактором роста нерва, которые не увенчались успехом частично из-за возникновения выраженного болевого синдрома, обусловленного повышенным синтезом субстанции P [111, 112]. К экспериментальным методам относится применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и аналогов простаглицина, ингибиторов протеинкиназы C, аминогуанидина, однако их эффективность при ДПН убедительно не доказана.

Лечение препаратами патогенетического ряда не всегда приводит к регрессу болевого синдрома при ДПН, поэтому важно определить показания для симптоматической терапии. С этой целью ряд авторов рекомендует использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Средства симптоматической терапии назначают при показателе ВАШ >40 мм, а также при нарушении сна из-за боли и ухудшении качества жизни [53, 66, 74].

Нейропатическая боль в отличие от ноцицептивной плохо поддается лечению обычными анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами, применение которых, при наличии у пациентов диабетической нефропатии может быть опасно. Боль при полинейропатии можно контролировать с помощью нескольких групп нейротропных средств, воздействующих на разные механизмы нейропатической боли. К ним относятся антидепрессанты, антиконвульсанты, местные анестетики и опиоидные анальгетики.

Антидепрессанты широко используются при лечении хронических болевых синдромов. Противоболевой эффект возникает через несколько дней после начала лечения и связан с увеличением уровня моноаминов в структурах задних рогов спинного мозга, что модулирует активность опитатных рецепторов и уменьшает болевые ощущения. Эффективность трициклических антидепрессантов (ТЦА) в лечении нейропатической боли при болевой полинейропатии хорошо изучена. Этот класс препаратов используется с конца 1950-х годов и включает кломипрамин, амитриптилин, пипофезин, имипрамин [113, 114]. Первая публикация об использовании амитриптилина для лечения болевой ДПН появилась в 1977 г., с этого времени амитриптилин стал наиболее часто используемым при нейропатической боли ТЦА, с которым принято сравнивать эффективность новых противоболевых средств [115]. По данным клинических исследований [116, 117], в терапии болевого синдрома при ДПН ТЦА продемонстрировали эффективность по сравнению с плацебо. Амитриптилин блокирует обратный захват адреналина и серотонина, а также α -адренергические, H_1 -гистаминовые, м-холинергические и N-метил-D-аспартат-рецепторы, что может обусловить его многочисленные побочные эффекты и токсическое действие. По данным литературы [118–120], селективные ингибиторы обратного захвата серотонина менее эффективны при лечении болевых синдромов, чем ТЦА, однако они находят применение при непереносимости или противопоказаниях к лечению ТЦА. С конца 1990-х годов в литературе появляются сообщения об успешном применении венлафаксина для купирования нейропатического болевого синдрома при СД [121–123]. Впоследствии была доказана эффективность селективных

ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) в терапии нейропатической боли. В 3 исследованиях отмечена эффективность венлафаксина и еще в 3 – эффективность дулоксетина при лечении нейропатической боли при ДПН [124–127]. Дулоксетин стал первым препаратом, официально одобренным FDA для специфического лечения болевой ДПН.

Первым антиконвульсантом в терапии нейропатического болевого синдрома стал карбамазепин, который был открыт и синтезирован как ТЦА в 1953 г. В. Шиндлером, однако его фармакологическое действие в отношении стабилизации настроения не нашло широкого применения и с 1965 г. его стали использовать как противозлептическое средство [128]. Применение карбамазепина при болевых синдромах началось с лечения невралгий тройничного, окципитального нервов и посттравматических фантомных болей. Позднее препарат стали применять у пациентов с нейропатической болью. Первые результаты исследований, посвященных симптоматической терапии ДПН карбамазепином, были опубликованы в 1969 г. [129]. Фармакологическое действие препарата связано с его способностью стабилизировать активность клеточных мембран путем блокады натриевых каналов. Ряд авторов [53, 129] указывает, что по эффективности при нейропатической боли у пациентов с ДПН карбамазепин не уступает амитриптилину, но применение препарата ограничено рядом серьезных побочных эффектов. В последние годы доказана высокая эффективность антиконвульсантов габапентина и прегабалина в терапии болевых форм нейропатии [130]. Эффективность и безопасность габапентина подтверждена двумя крупными рандомизированными плацебоконтролируемыми исследованиями [131, 132], препарат относится к первой линии терапии нейропатической боли. В исследовании М. Васкопья и соавт. [133, 134] показано, что габапентин достоверно снижает интенсивность боли при болевой форме ДПН, а также улучшает качество ночного сна у этой категории больных. До недавнего времени одним из факторов, ограничивающих широкое применение габапентина, являлась высокая стоимость лечения. Отечественный препарат габапентина Конвалис®, доступен разным категориям пациентов.

Прегабалин является вторым препаратом после дулоксетина, официально одобренным FDA для лечения болевой ДПН. Препарат воздействует на кальциевые каналы в ЦНС, что приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли, включая глутамат, субстанцию P в перевозбужденных нейронах, и в итоге ведет к снижению интенсивности боли. Эффективность прегабалина в лечении боли доказана в 3 рандомизированных исследованиях [135–137]. Имеется сообщение [138] о том, что антиконвульсанты улучшают функцию нерва и уменьшают выраженность апоптоза. В литературе встречаются указания на применение других антиконвульсантов (фенитоин, вальпроевая кислота, ламотриджин, окскарбазепин) для терапии болевого синдрома при ДПН, но, согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ по лечению нейропатической боли (2010 г.), эти препараты имеют ограниченную эффективность при болевых нейропатиях [139].

Из группы местных анестетиков для лечения болевой нейропатии используются трансдермальные терапевтические формы 5% лидокаина, мексилетин [140–143]. Немало публикаций посвящено применению алколоида капсаицина,

выделенного из стручкового перца, который истощает запасы субстанции Р в периферических сенсорных нейронах, тем самым нарушая генерацию болевого импульса [144–149].

Назначение опиатов при нейропатической боли остается дискуссионным вопросом. У части пациентов с нейропатической болью применение опиатов может обеспечить оптимальное соотношение между анальгетической активностью и побочными эффектами терапии. Опиоид трамадол снижает интенсивность боли при болевой нейропатии, но при длительном применении вызывает формирование зависимости [139].

Для лечения симптомов раздражения моторных волокон, в первую очередь крампи, применяют хинидин, баклофен, тизанидин, возможен эпизодический прием бензодиазепинов [28, 69]. Имеется единичное исследование [150], в котором показана эффективность ботулотоксина при болевом синдроме у больных ДПН. Недавно опубликованы данные об эффективности дериватов нитратов [151] и нового класса препаратов: агонистов никотиновых рецепторов [152]. Описаны физиотерапевтические методы лечения ДПН — магнитотерапия, чрезкожная электрическая стимуляция нерва, лечебная гимнастика, бальнеотерапия, релаксационная терапия, акупунктура. Цель физиотерапии ДПН — достижение анальгетического, противовоспалительного эффекта, улучшение проведения импульсов по нервам, ускорение процессов регенерации нервных волокон, улучшение кровообращения в периневральных тканях.

В литературе активно обсуждается последовательность назначения средств для лечения нейропатической боли. Традиционно считалось, что антидепрессанты показаны в большей степени при постоянной боли, а антиконвульсанты — при пароксизмальной, но это положение не удалось подтвердить в контролируемых исследованиях. А. Vinik и соавт. [138] рекомендуют при поверхностной жгучей или пронизывающей боли, сопровождающейся дизестезиями, гипералгезией, аллодинией и связанной с дисфункцией С-волокон, применять местные анестетики, клонидин, капсаицин, тогда как при более глубокой, ломящей или мозжащей, «зубной» боли, вызванной дисфункцией Аδ-волокон, — антидепрессанты и антиконвульсанты. Некоторые специалисты рекомендуют подбирать препараты конкретному боль-

ному исходя из механизма боли. Многие авторы указывают, что выбор препарата для лечения нейропатической боли не может быть основан ни на ее характере, ни на ее механизме, а должен происходить эмпирически с учетом эффективности и безопасности отдельных препаратов, индивидуальной чувствительности пациента и наличия у него сопутствующих заболеваний. В отдельных работах [153], основанных на метаанализе контролируемых исследований, предложен алгоритм выбора препаратов для лечения нейропатической боли периферического происхождения. Если первый назначенный препарат оказался неэффективным или плохо переносится, следует перейти на альтернативную монотерапию препаратом первого ряда. Если все препараты первого ряда оказались неэффективными или плохо переносятся, рекомендуется начать монотерапию трамаделом или его комбинацией с парацетамолом либо опиоидным анальгетиком. Показано дозозависимое действие ТЦА в отношении жгучей и стреляющей боли у пациентов с депрессией и без нее [153, 154]. Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (2010 г.), препаратами первой линии для лечения нейропатической боли при болевых невропатиях являются габапентин, препараты группы СИ-ОЗСН (дулоксетин и венлафаксин) и ТЦА [139]. В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации неврологов по лечению болевой ДПН (2011 г.) препаратом первой линии является прегабалин (класс А), второй линии — габапентин, вальпроат натрия, амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин, капсаицин, морфин и трамадол (класс В). Стоит отметить, что Американская ассоциация неврологов не рекомендует использовать для лечения болевой нейропатии клонидин, мексилетин, пентоксифиллин, витамины и α-липоевую кислоту в связи с отсутствием убедительных доказательств их эффективности [155].

Таким образом, СД с развитием поздних осложнений в виде ДПН и синдрома диабетической стопы является глобальной эпидемией. Гипергликемия играет ведущую роль в качестве пускового механизма ДПН. Хотя в последнее время накоплено много данных о патогенезе поражения периферической нервной системы, стандарт эффективной терапии ДПН и наблюдения за такими больными не разработан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. Сахарный диабет 1998;1:7–18.
2. Невропатии. Руководство для врачей Под ред. Н.М. Жулева. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005;416.
3. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу (EPIC Study). Боль 2008;3:24–32.
4. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Diabetologia 1998;41:1263–9.
5. Dyck P.J., Katz 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;43:817–24.
6. Kumar S., Ashe H.C., Parnell L.N. et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetes: a population-based study. Diabet Med 1994;(11):480–4.
7. Melton L.J. III, Dyck P.J. Epidemiology. In: Diabetic Neuropathy. 2nd ed. P.J. Dyck, P.K. Thomas (eds). Philadelphia: W.B. Saunders, 1999;239–78.
8. Partanen J., Niskanen L., Lehtinen J., Mervaala E. et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes. New Engl J Med 1995;333:39–84.
9. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. Diabet Care 1978;1:168–88.
10. UKPDS: Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. Lancet 1998;352:837–53.
11. Young M.J., Boulton A.J.M., MacLeod A.F. et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia 1993;36:150–4.
12. Боль. Руководство для врачей и студентов. Под ред. Н.Н. Яхно. М., 2009;304.
13. Bouhassira D., Lanteri-Minet M., Attal N. et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008;136:380–7.
14. Torrance N., Smith B.H., Bennett M.I. et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J Pain 2006;7:281–9.

15. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: МИА, 2009;488 с.
16. Franklin G.M., Kahn L.B., Baxter J. et al. Sensory neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990;131:633–43.
17. Manes Ch., Papazoglou N., Sossidou E. et al. Prevalence of Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration: Identification of Potential Risk Factors – A Population-Based Study. *Wounds* 2002;14(1):11–5.
18. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V.K. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989;38:1456–61.
19. Tesfaye S., Chaturvedi N., Simon E.M. et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *New Engl J Med* 2005;352(4):341–50.
20. Sorensen L., Molyneux L., Yue D.K. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabet Res Clin Pract* 2002;57:45–51.
21. Ziegler D., Gries F.A., Spuler M., Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy: DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabet Med* 1993;10:82–6.
22. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2006;29:1518–22.
23. Franklin G.M., Shetterly S.M., Cohen J.A. et al. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. *Diabet Care* 1994;17:1172–7.
24. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813–20.
25. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615–25.
26. Pfeifer M.A., Schumer M.P. Clinical trials of diabetic neuropathy: Past, present and future. *Diabetes* 1995;44:1355–61.
27. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
28. Левин О.С. Полиневропатия. М.: МИА, 2011;496 с.
29. Pittenger G.L., Malik R.A., Burcus N. et al. Specific fiber deficits in sensorimotor diabetic polyneuropathy correspond to cytotoxicity against neuroblastoma cells of sera from patients with diabetes. *Diabet Care* 1999;22:1839–44.
30. Srinivasan S., Stevens M.J., Sheng H. et al. Serum from patients with type 2 diabetes with neuropathy induces complement-independent, calcium-dependent apoptosis in cultured neuronal cells. *J Clin Invest* 1998;102:1454–62.
31. Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Acta diabetol* 2003;40(2):375–9.
32. Azad N., Emanuele N.V., Abraira C., Henderson W.G. et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA Cooperative Study on Type II Diabetes Mellitus (VACSDM). *J Diabet Compl* 1999;13:307–13.
33. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–91.
34. Gaede P., Vedel P., Larsen N., Jensen G.V. et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–93.
35. Pitale S.U., Abraira C., Emanuele N.V. et al. Two years of intensive glycemic control and left ventricular function in the Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus (VACSDM). *Diabet Care* 2000;23:1316–20.
36. Ефимов А., Зуева Н., Скробонская Н. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез. *Ліки України* 2004;11:36–8.
37. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М., 1989;288 с.
38. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981;296 с.
39. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Боль. В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство для врачей* Под ред. Н.Н. Яхно и Д.Р. Штульмана Т.1. М.: Медицина, 2001;1:106–24.
40. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998;138 с.
41. Carrington A.L., Abbott C.A., Shaw J.E. et al. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic neuropathy over a 6-year outcome period? *Diabet Care* 2002;25:2010–5.
42. Антонов И.П. Классификация заболеваний периферической нервной системы и формулировка диагноза *Журн невропатол и психиатр* 1985;4:481–7.
43. Бадалян Л.О., Дунаевская Г.Н., Скворцов И.А. О клинической систематизации и диагностике полинейропатий. *Журн невропатол и психиатр* 1983;3:321–9.
44. Neuropathy Association. A guide to the peripheral neuropathies. The Neuropathy Association, 1999.
45. Asbury A.K. Focal and multifocal neuropathies of diabetes. In: *Diabetic Neuropathy*. P.J. Dyck, P.K. Thomas, A.K. Asbury, A.I. Winegrad, D. Porte (eds). Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1987;45–55.
46. Thomas P.K. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46:54–7.
47. Thomas P.K. Classification of the diabetic neuropathies. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low, D. Ziegler (eds). Stuttgart: Thieme, 2003;175–7.
48. Dyck P.J., Dyck P.J.B. Diabetic polyneuropathy: section III. In: *Diabetic Neuropathy*. 2nd ed. P.J. Dyck, P.K. Thomas (eds). Philadelphia: W.B. Saunders, 1999;255–78.
49. Dyck P.J. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: *Textbook of Diabetic Neuropathy*. F.A. Gries, N.E. Cameron, P.A. Low, D. Ziegler (eds). Stuttgart: Thieme, 2003;170–5.
50. Boulton A.J.M., Gries F.A., Jervell J.A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998;15:508–14.
51. Международная классификация болезней: краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43 Всемирной Ассамблеей Здравоохранения. М., 1996;741 с.
52. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее *Рос мед вести* 2001;6(1):35–40.
53. Бреговский В. Б. Болевые формы диабетической полинейропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения (обзор литературы). *Боль* 2008;1(18):29–34.
54. Галиева О. Р., Джанашия П. Х., Мирина Е. Ю. Лечение диабетической нейропатии. *Междунар неврол журн* 2008;1:77–81.
55. Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Мохова О.И., Шекина Р.В. Течение дистальной симметричной нейропатии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Неврол журн* 2003;3:21–5.
56. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007;192 с.
57. Доль С.Э. Факторы риска и профилактика диабетических поражений стоп у детей и подростков. Дис. ... канд мед наук. М., 2002;144 с.
58. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000;439 с.
59. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология. М.: Медицина, 2002.
60. Сивоус Г.И., Строков И.А., Касаткина Э.П. Диабетическая периферическая сенсорно-моторная полинейропатия у детей и подростков: нейрофизиология, патогенез, клиника, диагностика. Пособие для врачей. М., 2002;27 с.
61. Гехт Б.М. Теоретическая и клиническая электромиография. Л.: Наука, 1990;128.
62. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. и др. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Издательство Таганрогского государственного радиотехнического университета, 1997;140–70.
63. Карпович Е.И., Густое А.В., Лукушина Е.Ф. Оценка состояния соматосенсорной афферентации у подростков с болевой диабетической полиневропатией. Тезисы Российской научно-практической конференции «Патологическая боль», Новосибирск, 1999;25.
64. Строков И.А., Баринев А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии. *Неврол журн* 2001;5:14–9.
65. Торопина Г.Г., Баринев А.Н., Яхно Н.Н. Соматосенсорные вызванные потенциалы при диабетической полиневропатии. *РМЖ* 2002;3:42–50.
66. Белова А.Н. Нейрореабилитация. М. 2003;734.
67. Кравчун Н.А. Оптимизация медикаментозного лечения диабетической нейропатии: все необходимое доступно. *Здоровье Украины* 2007;15–16:65.
68. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина, 2004;144 с.

69. Левин О. С. Лечение болевого синдрома при полинейропатиях. Трудн пациент 2007;4:27–32.
70. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически-дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболическими препаратами. Методические рекомендации. М.: Медпрактика, 2002;36.
71. Мкртумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений. РМЖ 2002;10(17):773–7.
72. Новиков А.В., Солоха О.А. Невропатическая боль. Неврол журн 2000;1:56–62.
73. Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии. Неврол журн 2001;6:47–55.
74. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Лечение диабетической полиневропатии. РМЖ 2001;9(7–8):314–7.
75. Варварина Г.Н. Витаминотерапия в комплексном лечении больных сахарным диабетом. Мед обозр 2000;11:236.
76. Верткин А.Л., Городецкий В.В. Преимущества бенфотиаминсодержащих препаратов в лечении диабетической полинейропатии. Фарматека 2005;10:1–6.
77. Мкртумян А.М., Подачина С.В. Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии. РМЖ 2008;16:30.
78. Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии. Клин фармакол и тер 2003;2:6–9.
79. Анисимова Е. И., Данилов А. Б. Эффективность бенфотиамина в лечении алкогольной полиневропатии. Журн неврол и психиатр 2001;4:216–21.
80. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом Мильгамма 100. Журн неврол и психиатр 1998;9:30–2.
81. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical trial. Exp Clin Endocrin Diab 2008;116:1–6.
82. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). Int J Clin Pharmacol Ther 2005;43:71–7.
83. Северина Т.И., Тарасов А.В., Трельская Н.Ю. и др. Результаты применения тиоктацида в лечении диабетической нейропатии у больных СД I типа. Сахарный диабет 2000;4:33–5.
84. Строков И.А., Строков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктацид в лечении диабетической полиневропатии. Трудн пациент 2008;12:19–23.
85. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения триметамоловой соли тиоктовой (α -липоевой) кислоты при диабетической невропатии. Журн неврол и психиатр 1999;99(6):18–22.
86. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With Lipoic Acid (The SYDNEY Trial). Diabet Care 2003;26:770–6.
87. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Free Radic Res 1999;31:171–9.
88. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. et al. and the ALADIN Study group: treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. Diabetologia 1995;38:1425–33.
89. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Diabet Care 1999;22:1296–301.
90. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med 2004;21:114–21.
91. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabet Care 2006;29:2365–70.
92. Моргоева Ф.Э., Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина. РМЖ 2005;13(6):302–4.
93. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients. Diabet Care 2009;32:1479–84.
94. Davis T.M.E., Yeap B.B., Davis W.A., Bruce D.G. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia 2008;51:562–6.
95. Кошель Л.В., Романцова Т.И. Роль фенофибрат в лечении микрососудистых осложнений сахарного диабета 2 типа. Док диабетол 2009;4:99–103.
96. Rajamani K., Colman P.G., Best J.D. et al. Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): a prespecified analysis of randomized controlled trial. Lancet 2009;373:1780–8.
97. Аметов А.С., Строков И.А., Самигуллин Р.Р. Антиоксидантная терапия диабетической полинейропатии. РМЖ 2005;13(6):339–43.
98. Гехт Б.М. Нейромидин в лечении заболеваний периферического нейромоторного аппарата. Журн совр мед 2003;2:3–5.
99. Евтушенко С.К., Силенко Л.З., Голубева И.Я. и др. Нейромидин в терапии демиелинизирующих и аксональных полинейропатий у детей. В сб.: Неординарные (раритетные) синдромы и заболевания нервной системы у детей и взрослых. Материалы международной научно-практической конференции, Святогорск, Украина, 2003;331–4.
100. Захаров В.В. Применение танакана в нейрогерiatricческой практике. Неврол журн 1997;5:42–9.
101. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Применение танакана при нарушениях мозгового и периферического кровообращения. РМЖ 2001;9(5):3–9.
102. Лаврещкая Э.Ф. Нейромидин (амиридин). Новый тип лекарственных препаратов – стимуляторов нервной и мышечной систем. Киев, 2005;40.
103. Марушкин Д.В., Ермакова Г.А., Григорова Л.Г. Применение нейромидина в комплексной терапии периферических нейропатий у подростков. Трудн пациент 2005;1(1):7–10.
104. Пономарев В.В., Ходулев В.И., Овсянкина Г.И., Аркинд Г.Д. Эффективность нейромидина в комплексном лечении двигательных и чувствительных нарушений при заболеваниях периферической нервной системы. М., 2006;16.
105. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Применение Нейромидина в лечении заболеваний периферической нервной системы. Атмосфера. Нервн бол 2003;3:17–8.
106. Строков И.А., Ишунина А.М., Новосадова М.В. и др. Антиоксидантная терапия диабетической полиневропатии и ретинопатии у больных сахарным диабетом типа 2: эффективность танакана. Неврол журн 2003;2:44–9.
107. Fourtillan J.B., Brisson A.M., Girault J. et al. Pharmacokinetic properties of bilobalide and ginkgolides A and B in healthy subjects after intravenous and oral administration of Ginkgo biloba extract (Egb 761). Therapie 1995;50:137–44.
108. Miyajima M., Yoshikawa T., Ichikawa H. et al. Anti-oxidative properties of Ginkgo biloba extract (GBE). In: Frontiers of reactive oxygen species in biology and medicine. Asada Kand Yoshikawa (ed.) Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1994;341–2.
109. Yoshikawa T. Ginkgo biloba leaf extract: review of biological actions and clinical applications. Antioxidants Redox Signaling 1999;1(4):469–80.
110. Chalk S.C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. Cochrane Database Syst Rev, 2007;CD004572.
111. Apfel S.C., Kessler J.A., Adornato B.T. et al. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy: NGF Study Group. Neurology 1998;51:695–702.
112. Apfel S.C., Schwartz S., Adornato B.T. et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. JAMA 2000;284:2215–21.
113. Андреева Н.И., Аснина В.В., Либерман С.С. Отечественные антидепрессанты. Азафен. Хим-фарм журн 2000;5:16–20.
114. Saarto T., Wiffen P. J. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2007;4:CD005454.
115. Davis J.L., Lewis S.B., Gerich J.E. et al. Peripheral diabetic neuropathy treated with amitriptyline and fluphenazine. JAMA 1977;238:2291–2.
116. McQuay H.J., Tramer M., Nye B.A. et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. Pain 1996;68:217–27.
117. Mendell J.R., Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. N Engl J Med 2003; 348:1243–55.

118. Max M.B., Lynch S.A., Muir J. et al. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250–5.
119. Sindrup S.H., Bjerre U., Dejgaard A. et al. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:547–52.
120. Sindrup S.H., Gram I.F., Brosen K. et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42:135–44.
121. Davis J.L., Smith R.L. Painful peripheral diabetic neuropathy treated with venlafaxine HCl extended release capsules. *Diabet Care* 1999;22:1909–10.
122. 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;110:697–706.
123. Sindrup S.H., Bach F.W., Madsen C. et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284–9.
124. Goldstein D.J., Lu Y., Detke M.J. et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116:109–18.
125. Kadiroglu A.K., Sit D., Kayabasi H. et al. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabet Complicat* 2008;22(4):241–5.
126. Kajdasz D.K., Iyengar S., Desai D. et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther* 2007;29:2536–46.
127. Skljarevski V., Desai D., Zhang Q. et al. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabet Met Res Rev* 2009;25:623–31.
128. Schindler W., Häfliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls. *Helvetica Chimica Acta* 1954;37(2):472–83.
129. Rull J.A., Quibrera R., Gonzalez-Millan H., Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5:215–8.
130. Романенко С.В., Костюк П.Г., Костюк Е.П. Перспективы применения препарата габагамма для лечения диабетических полинейропатий. *Наука та інновації* 2009;6:64–9.
131. Gorson K.C., Schott C., Herman R. et al. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1999;66:251–2.
132. Wiffen P., McQuay H., Edwards J. et al. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD005452.
133. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998;280:1831–6.
134. Backonja M., Glanzman R.L. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25:81–104.
135. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L., Poole R.M. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104–10.
136. Richter R.W., Portenoy R., Sharma U. et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253–60.
137. Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L., Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628–38.
138. Vinik A., Pittenger G., Anderson A. et al. Topiramate improves C-fiber neuropathy and features of the dysmetabolic syndrome in type 2 diabetes. Program and abstracts of the 63rd Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 2003;13–7.
139. Attala N., Cruccia G., Baron R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113–23.
140. Barbano R.L., Herrmann D.N., Hart-Gouleau S. et al. Effectiveness, tolerability and impact on quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol* 2004;61:914–8.
141. Oskarsson P., Ljunggren J.G., Lins P.E. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabet Care* 1997;20:1594–7.
142. Stracke H., Meyer U.E., Schumacher H.E., Federlin K. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabet Care* 1992;15:1550–5.
143. Wright J.M., Oki J.C., Graves L. 3rd. Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 1997;31:29–34.
144. Biesbroeck R., Bril V., Hollander P. et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther* 1995;12:111–20.
145. Chad D.A., Aronin N., Lundstrom R. et al. Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy? *Pain* 1990;42:387–8.
146. Low P.A., Opfer-Gehrking T.L., Dyck P.J. et al. Double-blind, placebocontrolled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995;62:163–8.
147. Scheffler N.M., Sheitel P.L., Lipton M.N. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *J Am Podiatr Med Assoc* 1991;81:288–93.
148. Tandan R., Lewis G.A., Krusinski P.B. et al. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy: controlled study with long-term follow-up. *Diabet Care* 1992;15:8–14.
149. The Capsaicin Study Group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Med* 1991;151:2225–9.
150. Yuan R.Y., Sheu J.J., Yu J.M. et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473–8.
151. Agrawal R.P., Choudhary R., Sharma P. et al. Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabet Res Clin Pract* 2007;77:161–7.
152. Rowbotham M.C., Rachel Duan W., Thomas J. et al. A randomized, double-blind, placebocontrolled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2009;146:245–52.
153. Finnerup N., Otto M., McQuay H. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289–305.
154. Sindrup S.H., Otto M., Finnerup N.B., Jensen T.S. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:399–409.
155. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. *Neurology*; Prepublished online April 11, 2011.

Е.А. Катунина, Л.П. Беликова, А.А. Макарова

Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Постинсультные когнитивные нарушения

Когнитивные нарушения относятся к распространенным последствиям инсульта. Сосудистые когнитивные расстройства отличаются гетерогенностью нейropsychологического профиля в зависимости от локализации и характера инсульта. Общей чертой сосудистых когнитивных нарушений является наличие дизрегуляторных расстройств, связанных с вторичной лобной дисфункцией