

Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома (лекция для практического врача)

Профессор Е.Г. Старостина

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

Болевая диабетическая периферическая нейропатия (БДПН) – распространенное хроническое осложнение сахарного диабета (СД), значительно нарушающее самочувствие, качество жизни и функционирование пациентов. В данной лекции рассматриваются практические аспекты клинической диагностики БДПН и алгоритм дифференциальной диагностики болевого синдрома в нижних конечностях у больных СД. Исходя из основных аспектов патофизиологии боли при БДПН, дано обоснование применению симптоматических (обезболивающих) препаратов центрального действия – противосудорожных, антидепрессантов и опиоидов. Дана характеристика каждого класса препаратов, используемых для лечения БДПН, рассмотрены доказательные данные об эффективности, переносимости и противопоказаниях к их применению, а также возможности комбинированной терапии. Описаны режимы дозирования и возможные ошибки, возникающие при применении разных групп препаратов. Приводятся данные о препаратах первой, второй и третьей линии в соответствии с несколькими международными клиническими рекомендациями. Подчеркнута необходимость индивидуального подбора препарата с учетом доказательных данных, сопутствующей медикаментозной терапии, переносимости, стоимости препарата и предпочтений пациента, его возраста и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет, болевая диабетическая периферическая нейропатия, лечение.

Для цитирования: Старостина Е.Г. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы дифференциальной диагностики и системной терапии болевого синдрома (лекция для практического врача) // РМЖ. 2017. № 22. С. 1665–1676.

ABSTRACT

Diabetic neuropathy: some issues in differential diagnosis and systemic treatment of the pain syndrome

Starostina E.G.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

Painful diabetic peripheral neuropathy (PDPN) is a common chronic complication of diabetes mellitus that significantly affects patients' well-being, quality of life and functioning. This lecture deals with practical issues of clinical diagnosis of PDPN and the algorithm for differential diagnosis of the pain syndrome in the lower extremities in diabetic patients. Based on the major pathophysiological pathways in PDPN, the author presents the rationale for the use of symptomatic centrally-acting drugs to diminish pain, such as anticonvulsants, antidepressants and opioid analgesics, with description of each class of the drugs used for the treatment of PDPN, evidenced-based data on their efficacy, tolerability and contraindications, as well as the potential of combination therapy. Their dosage regimens and potential pitfalls with the use of various pharmaceutical groups are described. The agents are categorized into the 1st, 2nd and 3rd line treatments in accordance with several international clinical guidelines. The necessity is emphasized to tailor the choice of the drug supported by the evidence-based data, concomitant medications, tolerability, costs and patient's preferences, as well as patient's age and concomitant illnesses.

Key words: diabetes mellitus, painful diabetic peripheral neuropathy, treatment.

For citation: Starostina E.G. Diabetic neuropathy: some issues in differential diagnosis and systemic treatment of the pain syndrome // RMJ. 2017. № 22. P. 1665–1676.

Введение

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате сахарного диабета (СД). ДПН, особенно ее болевая форма (БДПН), серьезно ухудшает самочувствие, трудоспособность и качество жизни пациентов, способствует усилению тревоги, депрессии и нарушений сна, нарушает физическое и психическое функционирование больных, снижая, в частности, их комплаентность. Наличие ДПН ассоциировано с ухудшением прогноза, повышением риска развития язв стопы и 15-кратным ростом риска ампутации

нижних конечностей и инвалидизации. Кроме того, она является предиктором развития ретинопатии, нефропатии и более высокой смертности пациентов.

По данным российского регистра СД, ДПН выявлена в среднем у 33,6% больных сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и у 18,6% больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), причем в разных регионах России эти показатели колеблются от 0,1 до 67,2% при СД1 и от 0,1 до 42,4% при СД2¹. Однако, судя по широкомасштабным эпидемиоло-

¹ Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. № 20(1). С. 13–41.

гическим исследованиям, истинная распространенность ДПН гораздо выше (50–70%), причем БДПН страдает от 16 до более чем 30% пациентов. Таким образом, хотя ДПН остается самым распространенным хроническим осложнением СД, ее диагностика и, соответственно, лечение оставляют желать лучшего. Эта лекция посвящена практическим аспектам диагностики, дифференциальной диагностики и симптоматической терапии БДПН и предназначена эндокринологам, диабетологам, неврологам, терапевтам, врачам общей практики и врачам любых специальностей, к которым могут обратиться больные СД с жалобами на боли в ногах.

Несмотря на некоторые различия в классификациях ДПН и существование индивидуально сложных диагностических ситуаций (что не является предметом данной статьи), в большинстве случаев диагностика ДПН, особенно БДПН, и ее лечение без труда могут осуществляться не только неврологами, но и эндокринологам и диабетологами (о чем прямо говорится в основополагающем отечественном документе по ведению больных СД «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации»²), но и, вне всякого сомнения, врачами общей практики или терапевтами (там, где нет эндокринолога). Это обусловлено тем, что, как мы подробно рассмотрим далее, диагноз данного состояния ставится на основании тщательно собранного анамнеза, внимательной оценки характера жалоб и физического обследования нижних конечностей и в большинстве случаев практически не требует специальных методов диагностики.

Клиническая диагностика

В повседневной практике чаще всего нейропатические боли в ногах у больных СД вызваны хронической сенсорной/сенсомоторной ДПН (около 80%). Существенно меньший процент приходится на острые сенсорные, или атипичные, нейропатии – нейропатию Элленберга и острую «инсулиновую» нейропатию. Все три перечисленные формы относятся к генерализованным симметричным полинейропатиям. Именно эти формы БДПН будут обсуждены в данной публикации как относительно просто диагностируемые и наиболее распространенные. Редкие формы болевых нейропатий при СД – проксимальная моторная нейропатия (син. – диабетическая пояснично-крестцовая радикулоплексопатия) и другие фокальные и мультифокальные несимметричные нейропатии, поражающие периферические, черепно-мозговые и другие нервы, требуют направления к неврологу для специального обследования, дифференциальной диагностики и лечения.

Хроническая сенсорная ДПН развивается, как правило, не ранее, чем через 5 лет от дебюта СД1, но к моменту постановки диагноза СД2 она уже может присутствовать, т. к. СД2 часто протекает латентно и диагностируется поздно. Хроническая сенсорная ДПН начинается постепенно, как правило, со снижения чувствительности, которое иногда может не ощущаться пациентом или выявляться лишь тогда, когда больной с удивлением обнаруживает отсутствие боли при травмах или ожогах кожи, или когда развивают-

ся язвы в местах наибольшего давления на стопе, или нейропатическая остеоартропатия. Гораздо чаще пациенты жалуются на онемение, парестезии (покалывание, «ползание мурашек») и боли в ногах, которые они описывают как жгучие, стреляющие («как током»), режущие. Боли усиливаются ночью и несколько уменьшаются при ходьбе. Их интенсивность сильно варьирует у разных пациентов, и, как в целом принято считать, она тем выше, чем больше в нейропатический процесс вовлечены мелкие нервные волокна. Поражение мелких нервных волокон также сопровождается гипералгезией – усиленным ощущением боли от раздражителей, которые у здорового человека вызывают небольшую болевую реакцию (например, укол тупой иглой). В тяжелых случаях может иметь место аллодиния – восприятие сильной боли от раздражителей, которые в норме боли не вызывают (например, прикосновение одежды, одежды, кусочка ваты). Симптомы манифестируют с пальцев стоп, симметричны и постепенно распространяются по направлению снизу вверх, на всю стопу, голень и более проксимальные отделы конечностей, а в редких случаях – на верхние конечности (где они также вначале проявляются в пальцах и кистях) и передние отделы туловища. Такая динамика локализации неспецифична для ДПН и наблюдается также, например, при алкогольной и амилоидной полинейропатиях.

При хронической сенсорной ДПН может отмечаться и синдром «беспокойных ног», который также неспецифичен для СД, но, как и болевой синдром, сильно нарушает сон и качество жизни больных. По мере прогрессирования ДПН появляются моторные симптомы, в основном в виде слабости и постепенной атрофии мышц. Хроническая сенсорная ДПН – необратимое прогрессирующее осложнение.

Острая сенсорная нейропатия начинается остро и подостро, с нестерпимых жгучих болей в области стоп, реже голеней. Характерно, что чувствительность при этом практически или совсем не снижена, сухожильные рефлексы не изменены, двигательные симптомы в виде слабости или атрофии мышц отсутствуют. Одна из разновидностей острой сенсорной нейропатии описана у больных СД1 на фоне резко выраженной декомпенсации и кетоацидоза (нейропатия Элленберга), вторая разновидность – напротив, возникает после начала инсулинотерапии и быстрой нормализации гликемии («острый инсулиновый неврит»). Таким образом, в генезе обеих форм острой сенсорной нейропатии участвуют резко выраженные колебания гликемии, в связи с чем их можно объединить в единое патогенетическое целое. Острая сенсорная нейропатия – обратимое состояние, которое в большинстве случаев заканчивается самопроизвольным купированием болевого синдрома примерно через 1 год. В таблице 1 сопоставлены основные диагностические характеристики хронической сенсорной/сенсомоторной и острой сенсорной ДПН.

Сочетания типичных болевых жалоб и нарушений чувствительности обычно достаточно для постановки диагноза нейропатической боли. Краеугольным камнем для выявления нарушений чувствительности при подозрении на ДПН в рутинной практике является определение вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона Рюделя – Зайферта (Rydel – Seiffert) на 128 Гц (рис. 1) в стандартных точках – на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости обеих стоп (обувь и носки/чулки следует снять). Ошибки при измерении чувстви-

² Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск) // Сахарный диабет. 2017. Спецвыпуск 1. С. 2–111.

тельности связаны в основном с использованием неподходящего камертона, погрешностями проведения процедуры и непониманием пациентом того, что от него требуется. Для получения надежного результата измерения важно придерживаться несложных правил, в частности, при первом его выполнении у конкретного больного продемонстрировать и объяснить ему предстоящую процедуру следующим образом:

- поставить вибрирующий камертон на кисть руки и спросить, чувствует ли пациент вибрацию;
- оставить камертон на кисти до тех пор, пока вибрация не уменьшится и в итоге не исчезнет; пациента просят сказать, когда ощущение вибрации исчезнет полностью;
- сообщить пациенту, что ту же процедуру повторяют на каждой стопе;
- попросить пациента закрыть глаза и полностью сосредоточиться на ощущении вибрации и ее исчезновении;
- поставить вибрирующий камертон в контрольную точку на стопе;
- чтобы четко уловить момент исчезновения вибрации, пациент должен непрерывно повторять «да, да, да...» все

Таблица 1. Сравнительная характеристики хронической и острой сенсорной диабетической полинейропатии

Клиническая картина	Острая сенсорная ДПН	Хроническая сенсорная/сенсомоторная ДПН
Характер спонтанных болей	Очень сильные, жгучие	Интенсивность варьирует, но в целом менее выраженные, ломящие, простреливающие, режущие
Провоцированные боли	Аллодиния, гипералгезия	Гипералгезия нередко, аллодиния реже
Снижение чувствительности	Отсутствует или слабо выражено	Снижение или потеря вибрационной, температурной, тактильной чувствительности
Моторные симптомы	Отсутствуют	Могут иметься (шаткость походки, нарушение равновесия, слабость и атрофия мышц), но не обязательны
Сухожильные рефлексы	Сохранены	Могут снижаться или отсутствовать
Синдром «беспокойных ног»	Отсутствует	Может быть
Другие симптомы	Часто – выраженная потеря массы тела на фоне инсулиновой недостаточности	Не характерны
Начало	Относительно острое, быстрое	Постепенное
Течение	Полное купирование симптомов в пределах 12 мес. Не ведет к развитию язв стопы или остеоартропатии	Длительное персистирование или усиление симптомов; возможно развитие язв стопы или остеоартропатии
Преимущественное поражение ³	Мелкие нервные волокна	Длинные нервные волокна, возможно, мелкие волокна

³ Обсуждение подходов к верификации типа пораженных волокон с помощью электрофизиологических методов или биопсии кожи/нерва не входит в задачи данной статьи.

время, пока он ее ощущает, и быстро сказать «нет», когда вибрация полностью исчезла;

– повторить исследование на второй стопе.

Вся процедура, включая демонстрацию на кисти, занимает около 2–3 мин.

Как правило, вибрационная чувствительность нарушается раньше, чем тактильная, болевая, позиционная и температурная чувствительность, и гораздо раньше, чем появляются моторные симптомы в виде мышечной слабости. Снижение виброчувствительности ниже возрастной границы нормы служит надежным, простым и удобным скрининговым тестом для диагностики ДПН. В ряде случаев, особенно при СД2, нарушение вибрационной чувствительности идет параллельно с повышением порогов к термическим раздражителям; такие пациенты нередко получают ожоги при «распаривании» ног, т. к. они не чувствуют высокой температуры воды.

Для диагностики и/или оценки степени тяжести ДПН можно использовать достаточно простые диагностические шкалы – например, шкалу симптомов нейропатии (NSS) и Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (MNSI)⁴. В повседневной практике для оценки выраженности болевого синдрома и эффективности антиболевого терапии может использоваться так называемая визуальная аналоговая шкала (ВАШ) – начерченная на листке бумаги линия длиной 10 см, на которой пациент отмечает субъективную интенсивность боли, или простые числовые оценочные шкалы, например, 11-балльная шкала Ликерта (от 0 – «боли нет» до 10 – «самая сильная боль из всех возможных»). Эти шкалы удобны и для отслеживания эффективности обезболивающей терапии.

⁴ Указанные шкалы см. в: Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск) // Сахарный диабет. 2017. Спецвыпуск 1. С. 2–111. Доступно по адресу: <https://endojournals.ru/index.php/dia/issue/view/695>.



Рис. 1. Градуированный камертон Рюделя – Зайферта (Rydel – Seiffert) 128 Гц и правильная точка для исследования вибрационной чувствительности

Дифференциальная диагностика с другими нейропатиями и с болями в нижних конечностях другой этиологии

БДПН – диагноз исключения. У больных СД могут иметься и недиабетические болевые нейропатии, этиопатогенез которых не связан с СД. К возможным этиологическим факторам недиабетических болевых нейропатий относятся интоксикации (чаще всего злоупотребление алкоголем, реже – отравление свинцом, ртутью), онкологические заболевания (классический пример заболевания, часто сопровождающегося полинейропатией, – бронхогенный рак легкого), инфекции (ВИЧ, герпесвирусная и др.), дефицит витаминов В₁₂, В₆ и В₁, амилоидоз, применение некоторых лекарственных средств (изониазида, алкалоидов барвинка, противоопухолевых средств, антиретровирусных препаратов). Большинство этих причинных факторов несложно установить или предположить путем тщательного сбора анамнеза и диагностики сопутствующих заболеваний у конкретного пациента. По нашим наблюдениям, если симптомы болевой полинейропатии выявляются у молодых пациентов с длительностью СД1 до 5 лет и впервые выявленным, то в первую очередь следует думать

об алкогольной нейропатии, тем более, что распространенность злоупотребления алкоголем среди подростков и молодых взрослых довольно высока.

В рутинной клинической практике очень часто приходится дифференцировать болевой синдром, обусловленный ДПН, от болей в ногах, вызванных другой патологией. Как правило, больной СД на приеме предъявляет жалобы просто на «боли в ногах», не конкретизируя их. В таблице 2 представлены заболевания, сопровождающиеся болями в ногах и часто встречающиеся у больных СД. Опрашивая и осматривая пациента в соответствии с предложенными пунктами (см. колонку «Признак»), в большинстве случаев можно достаточно быстро и надежно установить причину болевого синдрома. Диагностическая задача усложняется тем, что у многих больных СД встречается сочетание указанных в таблице видов патологии, например, чаще всего – комбинация нейропатического и ишемического характера поражения нижних конечностей. Тем не менее детальный расспрос и внимательное физикальное обследование и здесь помогают идентифицировать нейропатический и ишемический компоненты болевого синдрома.

Таблица 2. Клинический дифференциальный диагноз болей в нижних конечностях

Признак	Диабетическая нейропатия	Облитерирующий атеросклероз магистральных артерий ног (ишемия)	Хроническая венозная или лимфатическая недостаточность	Суставы	Депрессия
Локализация боли	Стопы болят больше, чем икры; икры болят больше, чем бедра	Икры, бедра болят больше, чем стопы	Преимущественно икры	Боли в области суставов	Четкой локализации нет; помимо болей в ногах могут иметься боли в самых разных отделах тела (голова, живот, плечевой пояс, спина)
Характер боли	Острые, жгучие, стреляющие, режущие, поверхностные, реже глубокие	Глубокие, ломящие	Распирающие	Острые или ноющие	Непостоянные, мигрирующие
Боли в покое	Присутствуют	Редко (только при крайней степени ишемии)	Отсутствуют или быстро проходят в положении лежа или с приподнятыми ногами	Уменьшаются, не изменяются или отсутствуют	Обычно воспринимаются сильнее
Боли при ходьбе	Уменьшаются	Усиливаются («синдром перемежающейся хромоты»)	Возникают не сразу, усиливаются к вечеру	Практически постоянно	Обычно менее заметны
Боли ночью	Усиливаются	Отсутствуют (кроме крайних степеней ишемии)	Отсутствуют	Не зависят от времени суток	Не зависят от времени суток
Кожа	Теплая, влажная, реже сухая с гиперкератозами	Холодная, бледная, сухая	Теплая, обычной влажности	Теплая, над суставами может быть горячей	Без изменений
Сосуды	Капиллярная сеть расширена; подкожные вены полнокровны; пульсация артерий стопы хорошая	Пульсация артерий стопы ослаблена или отсутствует; возможно снижение или отсутствие пульсации вышележащих артерий	Расширенные, варикозно измененные вены; возможны явления тромбофлебита	Без патологических изменений	Без патологических изменений
Отеки ног	Нет	Нет	Есть	Локальные в области сустава и прилежащих тканей	Нет
Локализация язв	Места наибольшего давления на стопе: подошва (пятка, плюсна)	Кончики пальцев	Голень	Отсутствуют	Отсутствуют
Объем движений	Сохранен	Сохранен	Сохранен	Уменьшен или ограничен	Сохранен
Вибрационная чувствительность	При хронической форме снижена, при острой сенсорной нейропатии может быть не изменена	Как правило, сохранена	Сохранена	Сохранена	Сохранена

Особенно необходима высокая настороженность практических врачей в отношении депрессивных расстройств как возможной причины болевого синдрома. Распространенность депрессии у больных СД достигает 20–30%, при этом главными жалобами 45–95% больных СД и депрессией являются именно соматические: постоянная слабость, усталость, отсутствие энергии, упадок сил, преднамеренное повышение или снижение аппетита и массы тела, бессонница или сонливость, тошнота, запоры, поносы, синдром раздраженной толстой кишки, снижение либидо и эректильная дисфункция, нарушение менструального цикла. Но самым типичным соматическим симптомом депрессивных расстройств являются жалобы на боли без явной соматической причины – мигрирующие, меняющие свой характер, наиболее часто – боли в конечностях, особенно в ногах, головные боли, боли в пояснице, хронические тазовые боли и т. д. Необходимо быть внимательным к типичным для депрессивного пациента формулировкам болевых жалоб («все болит», «все тело болит», «болят руки и ноги», «каждый день что-нибудь где-нибудь болит»). Более подробно клиническая картина депрессии и методы ее диагностики у больных СД были описаны нами ранее⁵.

Депрессия не только сама способна вызвать болевой синдром, но и усиливает боли, связанные с собственно БДПН. Тесная ассоциация депрессии с болями объясняется тем, что и в восприятии боли, и в патогенезе депрессии участвует ряд общих механизмов, главным из которых является дисбаланс нейромедиаторов серотонина и норадреналина в ЦНС. При наличии депрессии у больного СД врач может столкнуться с тремя клиническими ситуациями: 1) боли в ногах обусловлены только БДПН; 2) боли в ногах обусловлены только депрессией, а БДПН отсутствует; 3) боли в ногах обусловлены и БДПН, и депрессией. Конкретная клиническая ситуация будет влиять на выбор медикаментозной обезболивающей терапии БДПН (см. далее).

Патогенез боли при диабетической полинейропатии

Поражение периферических нервов при СД обусловлено метаболическими нарушениями и микроангиопатией, вызванными хронической гипергликемией и сердечно-сосудистыми факторами риска. Здесь мы лишь кратко рассмотрим основные механизмы, предположительно ведущие к развитию болевого синдрома при ДПН, поскольку они во многом обосновывают выбор медикаментозной терапии.

Нейропатическая боль может присутствовать на любой стадии развития ДПН – от субклинической до тяжелых, далеко зашедших стадий в сочетании с остеоартропатией Шарко и нейропатически-инфицированными язвами стопы. До сих пор невозможно окончательно ответить на вопрос: почему у одних больных с ДПН присутствует специфический болевой синдром разной степени выраженности, а у других ДПН протекает без него. В целом так называемые «положительные сенсорные симптомы», т. е. боли и парестезии считаются признаком активной дегенерации и нарушения регенерации нервных волокон, в то время как

⁵ Старостина Е.Г. Сахарный диабет и психические расстройства. В кн.: Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 705–743.

по мере гибели сенсорных волокон нарастают «негативные симптомы» – снижение и утрата различных видов чувствительности. Если исходить из этой гипотезы, то болевой синдром при БДПН рано или поздно должен самостоятельно проходить, уступая место потере чувствительности.

Изучение естественной динамики БДПН дало противоречивые результаты: в одном исследовании с динамическим наблюдением от 3 до 4 лет болевой синдром уменьшился у 88% больных параллельно нарастанию снижения чувствительности, в другой работе значимых изменений выраженности боли за 4 года не произошло, в третьем у трех четвертей пациентов боли усилились, а у остальных – почти поровну уменьшились или не изменились.

Считается, что при БДПН поражены так называемые мелкие нервные волокна, причем изолированная или преимущественная сенсорная нейропатия мелких волокон может существовать при СД отдельно или до поражения длинных волокон. Однако объяснить болевой синдром исключительно поражением мелких волокон не удастся – у определенного процента больных есть поражение мелких волокон, но нет боли, и наоборот. Парадоксальным остается и существование так называемой «болевого нечувствительной нейропатии» (англ. – *‘painful painless leg’*, или «болевая безболевого нога»), при которой сильный болевой синдром сочетается с полной утратой всех видов чувствительности в нижних конечностях.

В патогенезе всех форм ДПН как таковой участвуют взаимосвязанные и синергидно действующие механизмы, пусковым фактором которых является гипергликемия. К ним относятся активация полиольного пути окисления глюкозы с внутриклеточным накоплением сорбитола и инозитола, гипоксия и ишемия нервов, усиление окислительного стресса, избыточная продукция конечных продуктов гликирования, липидные нарушения, включая дефицит гамма-линоленовой кислоты, повышение активности протеинкиназы С и других протеинкиназ, эндотелиальная дисфункция, дефицит инсулина и С-пептида, являющихся нейротрофическими факторами, активация поли-АДФ-рибозополимеразы (PARP) и т. д.

Четких морфологических или функциональных различий периферических нервов у больных с БДПН и безболевого ДПН не выявлено, кроме изменения плотности мелких волокон (внутрикожных и роговичных) при БДПН. Однако какие именно механизмы отвечают за развитие БДПН, до конца неясно. Предположительно генез любой нейропатической боли неспецифичен, сходен при разных заболеваниях, но даже разные механизмы могут вызвать одинаковые симптомы, и у одного и того же пациента таких механизмов может быть множество.

Не исключено, что гипергликемия как таковая может вызывать гипералгезию независимо от структурного поражения нервов. Одним из возможных посредников в развитии повышенной болевой чувствительности служит метилглиоксаль – продукт неполного расщепления глюкозы, образующийся в цепочке реакций гликирования. Его уровень при БДПН выше, чем при безболевого ДПН, он модифицирует активность натриевого канала, участвующего в восприятии болевых стимулов, вызывая гипералгезию к тепловым и механическим раздражителям.

За последние годы важную роль в генезе БДПН стали отводить иммунным клеткам, микроглии и нейронам ЦНС. Так, клетки микроглии спинного мозга в условиях гипергликемии активируются, вырабатывают большое количе-

ство провоспалительных цитокинов, которые могут индуцировать и поддерживать нейропатическую боль; повышение концентрации провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли- α при БДПН (но не при безболевого ДПН) обнаружено в макрофагах. Определенную роль играют и поражение микроциркуляторного русла, снабжающего кровью нервные стволы (*vasa nervorum*): так, при острой инсулиновой нейропатии отмечаются изменения этих микрососудов, близкие к таковым при пролиферативной ретинопатии, с резким повышением проницаемости и нарушением микроархитектоники.

При БДПН задействованы две группы механизмов повышения чувствительности к боли: периферическая сенситизация и центральная сенситизация. Периферическая сенситизация – снижение порога чувствительности периферических окончаний нервов, отвечающих за рецепцию боли, в ответ на воздействие медиаторов воспаления и других перечисленных веществ, продукция которых усиливается при гипергликемии. Отсюда воздействие слабых болевых раздражителей может восприниматься гораздо сильнее (гипералгезия), а неболевых раздражителей – как болевое (аллодиния). Центральная сенситизация обусловлена повышением нейрональной активности и расширением рецепторных полей в спинном мозге, таламусе и сенсорной коре, что также ведет к усилению центральной перцепции боли и ее генерализации, следовательно, к усилению ощущения спонтанных болей, гипералгезии и аллодинии. Некоторые биохимические, клеточные и нейрофизиологические механизмы периферической и центральной сенситизации перечислены в таблице 3.

В последние годы с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и спектроскопии удалось установить, что ДПН сопровождается патологическими изменениями в спинном мозге в виде его субатрофии, изменения кровотока в таламусе (гиперперфузия при БДПН и гипоперфузия при безболевого ДПН), нейрохимическими изменениями, указывающими на нарушение функции таламических нейронов, дисбалансом возбуждающих и ингибирующих нейротрансмиттеров. Особый интерес исследователей привлекают данные об изменении объема и плотности не-

которых участков первичной сенсорной коры (задняя центральная борозда больших полушарий), вплоть до фокальной атрофии ее паренхимы, наиболее выраженной именно при болевой нечувствительной нейропатии.

Таким образом, накопленные данные указывают на большую роль ЦНС в генезе болевого синдрома при БДПН, что и делает препараты центрального действия ведущими в симптоматической антиболевого терапии этого состояния.

Лечение болевой диабетической полинейропатии

Главной целью лечения болевого синдрома является его полное купирование. В реальной жизни это не всегда достижимо, и удовлетворительным результатом лечения считается уменьшение его выраженности на 50% (по шкале Ликерта или ВАШ). Вслед за уменьшением болевого синдрома обычно следует восстановление или улучшение функционирования больного и его качества жизни. В данной статье будут представлены лишь доказательные рекомендации по лечению БДПН, выработанные Американской ассоциацией диабета (ADA), Американской ассоциацией неврологов (AAN), Европейской федерацией неврологических обществ (EFNS), Международной консенсусной группой по ДПН, Специальной группой по изучению нейропатической боли (NeuroPSIG) и принятые к использованию в отечественных «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом».

Коррекция факторов риска

В исследовании осложнений при СД1 (EURODIAB) было показано, что вероятность развития ДПН статистически значимо повышается при артериальной гипертензии (относительный риск (ОР) 1,5), большой длительности СД (ОР 1,4), гипергликемии и ее колебаниях (ОР 1,4 и 1,3 соответственно), курении (ОР 1,3), ожирении (ОР 1,2) и гипертриглицеридемии (ОР 1,2). Можно ли повлиять на ДПН путем воздействия на эти факторы риска? При СД1 достижение близкого к нормальному уровня гликемии снижает риск развития микроангиопатии и нейропатии, но не может полностью исключить ее возникновение или значительно уменьшить симптомы. При СД2 достижение нормогликемии практически не влияет на профилактику или торможение ДПН и БДПН.

Хотя качественные клинические исследования по оценке роли нормализации АД, дислипидемии, отказа от курения в профилактике и лечении ДПН не проводились, большинство экспертов сходятся во мнении, что достижение целевого АД, контроль уровня липидов (особенно триглицеридов), отказ от курения и употребления алкоголя могут оказать определенный положительный эффект в отношении ДПН.

«Патогенетическая» терапия

Комплекс витаминов В. В Кохрановском систематическом обзоре было проанализировано 13 исследований, включавших 741 пациента с алкогольной или диабетической нейропатией, был сделан следующий вывод: ограниченное количество данных рандомизированных исследований не позволяет сказать, приносит ли комплекс витаминов группы В пользу или вред при ДПН.

Альфа-липовая кислота. В рекомендациях ADA 2017 г. говорится о том, что несмотря на существенный прогресс в изучении патогенеза ДПН, препаратов, которые

Таблица 3. Центральные и периферические механизмы нейропатической боли при СД (в модификации по Tesfaye et al.⁶)

Периферические механизмы	Центральные механизмы
<ul style="list-style-type: none"> Изменение распределения натриевых и кальциевых каналов в мембранах клеток Изменение экспрессии нейропептидов Симпатический спраунтинг (разрастание аксонов) Потеря ингибирующих импульсов от спинного мозга Изменение периферической микроциркуляции Атрофия, дегенерация и регенерация аксонов Поражение мелких волокон Усиленное поступление глюкозы в аксоны 	<ul style="list-style-type: none"> Центральная сенситизация: гипервозбудимость и спонтанная активность нейронов Дисбаланс возбуждающих и ингибирующих нейротрансмиттеров, особенно в нисходящих проводящих путях и первичной сенсорной коре (субстанция Р, глутамат, гамма-аминомасляная кислота, серотонин, норадреналин и др.) Усиление васкуляризации таламуса Ремоделирование (пластичность) сенсорной коры

⁶ Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R. et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging // Pain. 2016. Vol. 157. P. 72–80.

могли бы эффективно воздействовать на течение ДПН или способствовать ее обратному развитию, не существует. Аналогичной точки зрения придерживается ААН, считающая, что данных, которые бы доказали или исключили клиническую пользу альфа-липоевой кислоты в лечении БДПН, нет. Это означает, что те исследования, в которых отмечалась ее некоторая эффективность, имеют ряд методологических недостатков, которые не позволяют считать результаты достаточно надежными. В клинических рекомендациях NeuroPSIG 2015 г. и Международной ассоциации по изучению боли (IASP) нет упоминания об этом препарате при обсуждении методов купирования болевого синдрома. Все сказанное можно отнести и к препаратам депротеинизированного гемодеривата.

Исчерпывающее заключение по этим и другим предположительно патогенетическим лекарственным средствам дано в последнем отечественном многотомном руководстве по СД: «Патогенетическая терапия диабетической нейропатии (ингибиторы альдозоредуктазы, гамма-линолевая кислота, антиоксиданты (тиоктовая и альфа-липоевая кислота), фактор роста нерва, аминоксидин, ингибиторы протеинкиназы С) по результатам рандомизированных клинических исследований не показали способности замедления или предотвращения прогрессирования повреждений периферической нервной системы на долгосрочной основе. Не было отмечено также существенного влияния так называемой патогенетической лекарственной терапии на течение клинической симптоматики, в частности, облегчение тяжести нейропатических болей»⁷.

Это положение нашло свое отражение в российских «Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом», которые не содержат рекомендаций назначать препараты с предположительным патогенетическим механизмом действия при ДПН/БДПН. Изложенное не означает, что такие препараты не появятся никогда.

Симптоматическая терапия болевой ДПН препаратами центрального действия

Из сказанного выше следует, что в настоящее время единственным способом облегчить состояние больных БДПН является ранняя симптоматическая терапия нейропатической боли. С этой целью применяются препараты центрального действия (некоторые антидепрессанты, противосудорожные средства и опиоиды), а также препараты местного действия (капсаицин, лидокаиновые пластыри, ботулотоксин, изосорбида динитрат в аэрозоле). В связи с ограниченным объемом публикации и незначительным применением препараты местного действия здесь рассматриваться не будут.

Антидепрессанты, влияющие на серотонин и адреналин

Трициклические антидепрессанты (ТЦА), как и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (о них речь пойдет дальше), повышают концентрацию серотонина и норадреналина в синаптической щели, уменьшая центральную перцепцию боли. Обезболивающее действие ТЦА не зависит от антидепрессивного эффекта. В течение многих десятилетий препараты этой группы используются для лечения хронических болевых

синдромов различного генеза, в т. ч. БДПН. Именно большим практическим опытом применения объясняется то, что ТЦА входят в большинство клинических рекомендаций по БДПН, несмотря на то, что качественных рандомизированных клинических исследований по этому показанию проведено немного.

Наиболее известный ТЦА – амитриптилин; кроме него в эту группу входят имипрамин, дезипрамин, кломипрамин и нортриптилин. Преимуществами ТЦА являются относительно низкая стоимость и высокая эффективность. В Кохрановском систематическом обзоре 2005 г. указано, что число больных БДПН, которых необходимо лечить для уменьшения болевого синдрома не менее чем на 50% (NNT⁸), для амитриптилина составляет 1,3 (95% ДИ, 1,2–1,5), т. е. хороший обезболивающий эффект достигается примерно у каждых трех из четырех пациентов. По другим данным, хотя бы удовлетворительный эффект достигается как минимум у каждого четвертого больного, а хороший эффект – у каждого второго пациента. Амитриптилин уменьшает тревогу и депрессию, если таковые у пациента имеются, и улучшает сон.

Для лучшей переносимости дозу амитриптилина следует титровать медленно. С нашей точки зрения, при лечении БДПН его целесообразно назначать в меньшей начальной дозе, чем указано в инструкции к применению, – не более 5–10 мг/сут в 2 приема. Темпы увеличения дозы зависят от переносимости (см. далее). При хорошей переносимости через 3–4 дня дозу увеличивают до 10–25 мг в 2 приема, дальнейшее увеличение проводится 1 раз в 10–14 дней до достижения терапевтической дозы 50–150 мг/сут, которую делят на 2–3 приема. Решение об отмене препарата из-за неэффективности можно принимать не ранее, чем через 6–8 нед. приема, причем не менее 2 нед. препарат должен приниматься в максимальной переносимой дозе.

Основными ошибками при назначении амитриптилина являются: 1) назначение более высоких начальных доз или более быстрого увеличения дозы, в связи с чем многие больные отказываются от дальнейшего приема из-за побочных эффектов; 2) назначение слишком малых доз амитриптилина – от 2,5 до 25 мг/сут, которые, как правило, не купируют болевой синдром, в связи с чем пациенты перестают принимать препарат из-за мнимой неэффективности.

Главными проблемами ТЦА являются их недостаточно хорошая переносимость и тесно связанный с ней большой перечень абсолютных и относительных противопоказаний к применению (табл. 4). Побочные эффекты возникают у 25–55% пациентов и являются причиной прекращения приема амитриптилина у 3–4 из каждых 100 человек.

Следует особенно подчеркнуть крайнюю нежелательность назначения амитриптилина любым пациентам старческого возраста и больным СД с клинически значимой кардиологической патологией, у которых он будет провоцировать аритмии и ишемию миокарда.

Амитриптилин, имипрамин и кломипрамин по химическому строению представляют собой третичные амины. Есть ряд данных, что ТЦА, которые относятся к вторичным аминам (нортриптилин и дезипрамин), переносятся несколько лучше, чем третичные амины, однако рандомизи-

⁷ Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия. В кн.: Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 608–628.

⁸ NNT – number needed to treat, число больных, которых необходимо лечить, чтобы получить эффект у одного человека. Здесь и далее под «эффектом» подразумевается уменьшение выраженности боли на 30–50%.

рованных контролируемых исследований по лечению болевых синдромов с ними проведено меньше и на очень небольших выборках.

При назначении любых ТЦА следует также учитывать довольно большое количество лекарственных взаимодействий.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Из СИОЗН для лечения БДПН могут использоваться дулоксетин и венлафаксин. Дулоксетин имеет лучшую доказательную базу по этому показанию, чем венлафаксин.

Начальная доза дулоксетина – 60 мг 1 р./сут, эффективные обезболивающие дозы – 60 и 90 мг 1 р./сут и 60 мг 2 р./сут (суммарно 120 мг/сут). В связи с тем, что в первые 1–2 нед. приема дозы 60 мг у некоторых пациентов может нарушаться сон, появиться тахикардия или легкая тошнота, можно начинать прием с 30 мг/сут с увеличением дозы до 60 мг через 1 нед. Альтернативой является комбинация дулоксетина в дозе 60 мг с небольшими дозами какого-либо препарата с противотревожным эффектом (валерианы, или тофизопама в дозе 50 мг 2 р./сут, или гидроксизина в дозе 12,5–25 мг/сут в 1 или 2 приема, или тиаприда по 50 мг 2 р./сут, или феназепам по 0,025 мг 1–2 р./сут и т. д.). Через 2–3 нед. противотревожный препарат отменяют, а прием дулоксетина продолжают. Если при дальнейшем повышении дозы дулоксетина нарушения сна и тахикардия появляются вновь (хотя это бывает крайне ред-

ко), то противотревожный препарат можно вновь назначить на 1–2 нед. Уменьшение болевого синдрома отмечается уже в первые дни приема препарата. Если этого не происходит, то для того, чтобы в полной мере оценить терапевтический эффект дулоксетина у конкретного больного БДПН, необходимо принимать его в дозе 120 мг/сут (или в максимально переносимой дозе) не менее 4 нед. NNT («number-needed-to-treat» – число больных, которых необходимо пролечить для получения заданного отличия) дулоксетина равняется 1,7–7, т. е. ослабление болей на 30–50% и более отмечается примерно у одного из 2–7 пациентов. При необходимости отмены препарата ее следует проводить постепенно, уменьшая дозу теми же темпами, которыми ее изначально увеличивали.

К преимуществам дулоксетина относятся прием 1 р./сут, доказанное положительное влияние на качество жизни, нарушенное в связи с БДПН, и сопутствующую депрессию, хотя обезболивающее действие СИОЗСН, как и ТЦА, также не зависит от антидепрессивного. Все дозы дулоксетина довольно хорошо переносятся, практически не влияют на гликемию и показатели липидного спектра.

К побочным эффектам дулоксетина в дозе 60 мг относятся нарушения сна (трудности засыпания или, напротив, сонливость), склонность к запорам. На более высоких дозах могут появляться сухость во рту, потливость, усиление или, чаще, снижение аппетита, однако все эти побочные эффекты выражены слабо или умеренно и приводят к отказу от приема препарата не более чем 4–10% больных (60 мг/сут) и 12–19% больных (120 мг/сут). Пациенты пожилого и старческого возраста вполне удовлетворительно переносят дулоксетин при тщательном соблюдении правил его назначения.

Дулоксетин противопоказан больным с декомпенсированной закрытоугольной глаукомой и печеночной недостаточностью, а также при хронической болезни почек со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. Сердечно-сосудистые заболевания не являются противопоказанием к его применению (кроме рефрактерной к терапии артериальной гипертензии), что выгодно отличает дулоксетин от ТЦА, так же, как и меньшее количество лекарственных взаимодействий.

Другой СИОЗСН – венлафаксин мало используется для лечения БДПН, хотя, по имеющимся данным, в дозах 150–225 мг/сут он позволяет добиться уменьшения болевого синдрома на 50% и более у 56% больных. Лечение начинают с дозы 37,5 мг 2 р./сут, увеличивают ее на 75 мг еженедельно до достижения терапевтической или максимально переносимой. Продолжительность приема венлафаксина, после которого можно в полной мере оценить его эффективность, – не менее 4–6 нед. по 225 мг/сут. NNT венлафаксина находится в диапазоне от 5 до 8, т. е. эффект на указанных дозах удается получить у 1 из 5–8 пациентов. Основными побочными эффектами венлафаксина являются бессонница, тахикардия, тошнота и усиление тревоги в первые недели приема и в дальнейшем при увеличении дозы, а также повышение судорожной готовности. Прием препарата из-за непереносимости прекращает 1 пациент из каждых 9–16 человек. По нашему опыту, пациенты хуже переносят полные терапевтические дозы венлафаксина, чем полные терапевтические дозы дулоксетина; менее удобен и режим его дозирования – 3 р./сут. Во избежание синдрома отмены венлафаксин следует отменять постепенно.

Таблица 4. Переносимость и противопоказания к применению трициклических антидепрессантов (на примере amitриптилина)

Побочные эффекты	Противопоказания или меры предосторожности
1. Центральные гистаминные. Выраженная седация, сонливость, заторможенность, вплоть до спутанности сознания. Повышение аппетита и массы тела	Старческий возраст, цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия головного мозга иного генеза. Нарушение способности к работе, требующей повышенного внимания. Нарастание гипергликемии, может потребоваться увеличение дозы сахароснижающих препаратов
2. Холинолитические. Спутанность сознания; когнитивная дисфункция у пожилых при длительном приеме. Затруднение мочеиспускания, запоры, сухость во рту, нечеткость зрения. Синусовая тахикардия	Старческий возраст, цереброваскулярная болезнь, хроническая ишемия головного мозга иного генеза. Гипертрофия предстательной железы, глаукома. Тахиаритмии
3. Адренергические: артериальная гипотония, рефлекторная тахикардия, сонливость, головокружение	Склонность к ортостатической гипотонии; кардиоваскулярная форма диабетической автономной полинейропатии
4. Адренергические (отмечаются только в первые 2 нед. применения): беспокойство, ощущение «внутренней дрожи», тремор	
5. Хинидиноподобные. Удлинение интервалов PR, QRS и QT на электрокардиограмме	Нарушение сердечной проводимости, АВ-блокада, удлинение интервала QT на электрокардиограмме. Одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT на электрокардиограмме
6. Повышение судорожной готовности	Эпилепсия

Противосудорожные препараты (антиконвульсанты)

История применения антиконвульсантов для лечения нейропатической боли насчитывает около 70 лет. Первым в 1942 г. при невралгии тройничного нерва стал применяться фенитоин, с 1962 г. – карбамазепин. В 1970–1980-х гг. пробовали применять клоназепам (неэффективен при БДПН) и препараты вальпроевой кислоты. С 1990-х гг. арсенал врача для лечения БДПН пополнился габапентином, а в 2004 г. – прегабалином.

Модуляторы натриевых каналов. Карбамазепин по-прежнему остается препаратом первой линии для лечения тригеминальной невралгии, однако данных в пользу его применения при БДПН мало. Небольшие исследования с неоптимальным дизайном позволяли предполагать эффективность карбамазепина при БДПН, в то время как крупные плацебо-контролируемые исследования ее не подтвердили. В связи с этим в большинстве международных клинических рекомендаций по БДПН карбамазепин либо не упоминается, либо прямо не рекомендуется, либо с оговорками отнесен ко 2-й линии терапии. Основная проблема при лечении карбамазепином заключается в том, что для обезболивающего эффекта при БДПН необходимы средние и высокие дозы (600–1200 мг/сут), которые с трудом переносятся многими пациентами (выраженная сонливость, седация, головокружение, нарушение равновесия и походки, гемато- и гепатотоксичность). Тем не менее в связи с невысокой стоимостью этот препарат должен оставаться в качестве варианта лечения БДПН. Начальная доза карбамазепина составляет 100 мг 2–3 р./сут (ретардных форм – 1 р./сут). Следует подчеркнуть, что выраженная сонливость обычно наблюдается при изменении (постепенном увеличении) концентраций карбамазепина в крови, а после стабилизации концентраций сонливость уменьшается. По этой причине увеличивать дозу рекомендуется после того, как сонливость, возникшая на фоне приема предшествующей дозы, уменьшится или пройдет. Этого принципа следует придерживаться на всем протяжении титрования дозы с шагом 200 мг, поэтому в конечном итоге темпы титрования могут быть разными у разных пациентов. Столь же постепенно проводится и отмена карбамазепина.

До последнего времени окскарбазепин, входящий в эту же группу, считался крайне малоэффективным при БДПН. Однако недавно было показано, что его эффективность зависит от фенотипа нейропатической боли: при наличии гипералгезии/аллодинии и сохранной чувствительности (что ближе к острой сенсорной нейропатии) препарат оказался эффективным (NNT равно 3, т. е. обезболивание не менее чем на 50% достигается у каждого третьего пациента), а при БДПН с потерей чувствительности препарат практически не работал. Следовательно, перед назначением этого препарата необходимо определять фенотип БДПН, что требует тщательной оценки всех видов чувствительности. Начальная доза окскарбазепина составляет 300 мг 2 р./сут, терапевтическая для обезболивания – 1800–2400 мг/сут; принципы титрования дозы такие же, как у карбамазепина.

Модуляторы кальциевых каналов (габапентиноиды). В эту группу входят два препарата с близким строением молекулы – производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК, англ. аббревиатура GABA, откуда и образовалось название группы – «габапентиноиды»). Препараты этой группы связываются не с рецепторами ГАМК, а с α -2- δ субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов

нейронов, что вызывает уменьшение поступления ионов Ca^{2+} пресинаптические окончания нейронов, находящихся в состоянии гипервозбуждения. Это ведет к торможению выхода возбуждающих нейромедиаторов в синаптическую щель и замедлению передачи нервного импульса на следующую нейрон. Важно, что габапентиноиды действуют только на «перевозбужденные» нейроны в заднем роге спинного мозга и центральной нервной системе (ЦНС) и не влияют на нормально функционирующие нейроны.

Первым из этих препаратов был внедрен в клиническую практику габапентин. Его назначают в начальной дозе 300 мг 1 р./сут, на 2-й день – 300 мг 2 р./сут, на 3-й день – 300 мг 3 р./сут; в дальнейшем дозу постепенно увеличивают до терапевтической (1800–3600 мг/сут). В настоящее время существует габапентин продленного действия с более удобным однократным приемом. Минимальная продолжительность терапии, необходимая для оценки эффективности габапентина у конкретного больного, составляет от 3 до 8 нед. титрования дозы плюс не менее 2 нед. приема в высшей дозе 3600 мг/сут. NNT габапентина равняется 3–7, т. е. хотя бы удовлетворительный обезболивающий эффект достигается у 1 из 3–7 пациентов.

Позднее созданный прегабалин (модифицированная молекула габапентина) является в настоящее время самым изученным при БДПН препаратом, с обезболивающим эффектом, доказанным в большинстве исследований. Сродство молекулы прегабалина к α -2- δ субъединице Ca^{2+} -канала в 6 раз выше, чем у габапентина, а всасывание является линейным и зависит от дозы, что также в положительную сторону отличает прегабалин от габапентина. В связи с этими особенностями фармакокинетики обезболивающий эффект наступает раньше, чем у габапентина, длительный период подбора дозы не требуется. Кроме того, прегабалин эффективнее габапентина: его средняя доза (450 мг/сут) по обезболивающему действию сопоставима с высшей суточной дозой габапентина (3600 мг).

Дозу прегабалина можно подобрать быстрее, чем габапентина. В 1–2-й день препарат принимают по 75 мг 2 р./сут, с 3-го по 7-й день – по 150 мг 2 р./сут, далее при необходимости – по 300 мг 2 р./сут. Делать вывод о неэффективности прегабалина можно только после приема дозы 600 мг/сут в течение 2 нед. Около 50% больных с БДПН отмечают уменьшение боли на 50% и более на суточной дозе прегабалина 300 мг, а на дозе 600 мг/сут почти у 30% пациентов отмечается уменьшение болевого синдрома на 70% и более. Как правило, улучшение появляется уже в 1-ю нед. лечения. NNT прегабалина равняется 4–5, т. е. хороший обезболивающий эффект наблюдается у 1 из 4–5 пациентов с БДПН.

Важно, что прегабалин имеет смысл назначать даже тем пациентам, которые не ответили или недостаточно ответили на терапию габапентином или ТЦА – у таких больных через 6 мес. лечения прегабалином отмечается дополнительное уменьшение болевого синдрома примерно на 25%.

Одновременно с купированием болевого синдрома улучшаются показатели функционирования и качество жизни. В клинических исследованиях неоднократно были показаны стойкое улучшение сна и уменьшение тревоги, часто сопутствующей болевому синдрому. Еще одно их преимущество – отсутствие лекарственных взаимодействий. Антидепрессивным действием габапентиноиды не обладают.

Побочные эффекты габапентиноидов заключаются в головокружении, сонливости, периферических отеках,

прибавке массы тела, слабости, головной боли и сухости во рту. Самыми частыми побочными эффектами прегабалина являются головокружение (21–46% больных) и сонливость (14–46% больных). Обычно они возникают в 1-й или 2-й день приема препарата и проходят через 6–17 дней (головокружение) или 26–31 день (сонливость), о чем следует предупредить больного заранее. Несмотря на достаточно высокую частоту головокружения и сонливости, частота отказа пациентов от приема прегабалина в дозах 150–300 мг/сут из-за непереносимости составляет 2,6% и 2,1% больных соответственно, в дозе 600 мг/сут – до 28%. Как и при приеме любых психотропных средств, к побочным эффектам более склонны пациенты старческого возраста, которым в связи с этим требуется начинать с меньшей дозы и титровать дозы медленнее.

Быстрая отмена прегабалина может у некоторых пациентов сопровождаться синдромом отмены в виде бессонницы, головной боли, тошноты, тревоги, усиления болей, головокружения, потливости и судорог. Больных следует предупредить о необходимости медленной и постепенной отмены препарата даже в случае плохой переносимости.

Наркотические анальгетики

В эту группу входят опиоиды, из которых для лечения БДПН применяют трамадол (смешанный агонист-антагонист мю-опиатных рецепторов, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина), оксикодон и реже морфин (оба – агонисты каппа-, мю- и дельта-опиатных рецепторов). Будучи наиболее сильными анальгетиками, они подтвердили свой эффект в тяжелых случаях БДПН и относятся к препаратам глубокого резерва в связи с высоким риском развития зависимости, злоупотребления, выраженной седации, угнетения дыхания и моторики кишечника, тошнотой и рвотой и другими побочными действиями.

Когда все возможности обезболивания с помощью антидепрессантов и противосудорожных средств исчерпаны, то прибегают к назначению трамадола в начальной дозе 50 мг 1–2 р./сут, постепенно увеличивая ее при необходимости до 100 мг 2–4 р./сут. NNT трамадола равняется 3–6 (уменьшение боли на 30–50% и более у каждого третье-

го – шестого пациента). Окончательно судить о его эффективности можно не менее чем через 4 нед. приема в дозе 400 мг/сут. У пациентов старше 75 лет высшая суточная доза не должна превышать 300 мг в связи с риском нарушения сознания (спутанности). Трамадол не следует принимать одновременно с антидепрессантами, действующими на серотонин (группы СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА), из-за опасности развития серотонинового синдрома. Высшие суточные дозы оксикодона и морфина сульфата – 120 мг.

Наиболее частой ошибкой является необоснованное назначение трамадола пациентам, которым не проводилась обезболивающая терапия ТЦА, дулоксетином или габапентиноидами в полной дозе и в течение достаточного периода времени.

Выбор препарата, смена препарата и комбинированная медикаментозная терапия болевой ДПН

Таким образом, в настоящее время врач имеет достаточно большой ассортимент препаратов для обезболивания у пациентов с БДПН. Какой из них выбрать и с чего начать терапию? В таблице 5 обобщены рекомендации различных медицинских ассоциаций и обществ, которые помогают ориентироваться в этом вопросе. Если против какого-либо препарата в таблице 5 указано «1-я или 2-я линия», это означает, что все такие препараты могут использоваться на 1-й линии терапии, а при неэффективности или непереносимости можно перейти на любой другой препарат, также отнесенный к 1-й или 2-й линии.

В отечественных «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинических рекомендациях» противосудорожные, антидепрессанты и опиоиды даны без их разделения на препараты 1-й, 2-й и 3-й линии. Это отражает точку зрения отечественных экспертов, что выбор того или иного препарата для лечения БДПН в каждом конкретном случае основывается на совокупности факторов, в которую, кроме имеющихся доказательных данных, входят сопутствующая медикаментозная терапия, переносимость препаратов, а также стоимость и предпочтения пациента, его возраст и сопутствующие заболевания. Последние могут быть противопоказаниями к тому или иному препарату или, напротив, продиктовать выбор препарата, действующего как на

Таблица 5. Препараты 1-й, 2-й и 3-й линии для симптоматической терапии болевой ДПН

Препараты		Линия терапии по рекомендации медицинской ассоциации, общества или экспертной группы					
		ADA	AAN	EFNS	ICPDN	NeuroPSIG	NICE
Противосудорожные	Прегабалин*	1-я	1-я	1-я	1-я или 2-я	1-я	1-я или 2-я
	Габапентин	2-я	2-я	1-я	2-я	1-я	1-я или 2-я
	Карбамазепин	–	–	–	2-я	Не рекомендовано применять	–
	Вальпроаты	–	2-я	–	–	–	–
Антидепрессанты	Трициклические	1-я или 2-я**	2-я	1-я	1-я или 2-я	1-я	1-я или 2-я
	СИОЗСН						
	Дулоксетин*	1-я	2-я	1-я	1-я или 2-я	1-я	1-я или 2-я
	Венлафаксин	–	2-я	1-я	–	1-я	–
Опиоиды	Трамадол	3-я	2-я	2-я или 3-я	3-я	2-я	3-я
	Оксикодон, морфин	3-я	2-я	2-я или 3-я	3-я	3-я	3-я

*Зарегистрирован к применению для лечения БДПН Управлением по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA) США и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

**К 1-й линии ADA относят ТЦА-вторичные амины, ко 2-й – ТЦА-третичные амины (примеры в тексте).

«–» означает, что препарат в данных клинических рекомендациях не упоминается.

болевого синдром, так и на сопутствующую патологию. Так, антидепрессанты группы СИОЗСН и ТЦА могут быть оптимальным вариантом для пациента с БДПН и депрессией, при этом ТЦА будут хорошо переносить преимущественно молодые больные с БДПН, не имеющие серьезных соматических сопутствующих заболеваний. Прегабалин целесообразно назначать, например, больному с БДПН и генерализованным тревожным расстройством (хронической патологической тревогой), частота которого у больных СД находится в диапазоне 15–60%. Прегабалин и габапентин также принесут двойную клиническую пользу пациентам с БДПН и бессонницей.

Хотя препаратов, которые могут использоваться у пациентов с БДПН, довольно много, купировать болевой синдром с помощью монотерапии удастся далеко не у всех. Кроме того, больной может не переносить полную терапевтическую дозу препарата. Все это диктует необходимость использования комбинированной терапии. Комбинации препаратов следует составлять из препаратов с разным механизмом действия (из разных фармакологических групп), разным спектром побочных эффектов во избежание их усиления и не вступающих в лекарственные взаимодействия между собой. Возможные варианты сочетанного применения симптоматических обезболивающих препаратов при БДПН отражены в таблице 6.

Подчеркнем, что приведенные в таблице 6 рекомендации по рациональным и нерациональным комбинациям составлены в основном на основании фармакологических характеристик препаратов. Клинических исследований, в которых сравнивались бы различные комбинации между собой, крайне мало, поэтому судить о том, какая из них является наиболее эффективной и безопасной, не представляется возможным. То, что комбинации действительно эффективнее купируют болевой синдром, чем монотерапия, не вызывает сомнения. Однако при использовании практически любой комбинации не удастся избежать той или иной степени усиления угнетающего действия на ЦНС (седация).

Представляет интерес исследование COMBO-DN, в котором сравнивали больных БДПН, не ответивших на средние дозы обезболивающих препаратов и переведенных либо на высокие дозы дулоксетина (120 мг/сут), либо на комбинацию дулоксетина в дозе 60 мг с прегабалином 300 мг/сут, либо на высокие дозы прегабалина (600 мг/сут). Значимой статистической разницы в эффек-

тивности комбинированной терапии и высокодозной монотерапии прегабалином или дулоксетином в целом не было: уменьшение боли не менее чем на 50% было достигнуто у 52,1% пациентов на комбинации и у 39,3% на монотерапии высокими дозами (объединенная группа на монотерапии обоими препаратами) ($p=0,068$). Однако после добавления 60 мг дулоксетина к 300 мг прегабалина у пациентов, ранее не ответивших на монотерапию прегабалином, отмечалась существенно более выраженная положительная динамика по многочисленным вторичным конечным точкам, характеризующим БДПН, чем на высшей дозе прегабалина. Комбинированная терапия переносилась хорошо.

С практической точки зрения пример алгоритма лечения больного БДПН с учетом возможности комбинированной терапии и замены препаратов может выглядеть следующим образом. Вначале следует определить исходную выраженность болевого синдрома (по ВАШ от 0 до 10). Затем пациенту назначают начальную терапию прегабалином, постепенно увеличивая его дозу, при необходимости – до высшей (600 мг/сут) или до максимальной переносимой дозы. Через 1 мес. вновь оценивают выраженность боли в баллах по ВАШ. Если интенсивность боли составляет до 3 баллов, то терапию целесообразно продолжать без изменений. Если интенсивность боли уменьшилась только до 4–5 баллов, то к лечению следует добавить антидепрессант (например, дулоксетин в соответствии с его режимом дозирования). Если же при контрольной оценке через 1 мес. интенсивность боли на монотерапии прегабалином уменьшается только до 7 баллов или если пациент не переносит прегабалин, то необходимо постепенно отменить его (высшую дозу отменяют в течение 2–3 нед., меньшие дозы – за пропорционально более короткий период) и назначить другой препарат (дулоксетин или amitриптилин).

Немедикаментозные методы лечения болевой ДПН

Нейростимуляция с помощью электроакупунктуры (но не традиционной акупунктуры), чрескожной электростимуляции нервов и курсовой транскраниальной магнитной стимуляции по антиболевого эффективности превосходят плацебо-процедуры.

Кроме того, у пациентов с наиболее тяжелыми случаями БДПН и неэффективностью медикаментозной терапии дополнительный эффект могут оказать психотерапия (в частности, когнитивно-поведенческая), биообратная связь, кинезитерапия.

Методы лечения болевой ДПН, не рекомендуемые к применению

Проводилось множество попыток лечения болевого синдрома при БДПН другими лекарственными препаратами. В отношении перечисленных далее препаратов доказана неэффективность или получены противоречивые результаты по эффективности, не позволяющие их рекомендовать при БДПН:

- из противосудорожных: ламотриджин, лакосамид, вальпроаты, топирамат, цонизамид, окскарбазепин (о новых данных по последнему говорилось выше);
- из антидепрессантов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), миансерин;
- из прочих фармакологических групп: клонидин, пентоксифиллин, мексилетин, мемантин, каннабиноиды, тапентадол.

Таблица 6. Комбинированная терапия болевой ДПН

Препарат, назначенный первым	Препараты, которые целесообразно добавлять в комбинацию	Препараты комбинированного назначения, которых следует избегать
Прегабалин, габапентин*	ТЦА, СИОЗСН, трамадол и другие опиоиды	Другой препарат из группы габапентиноидов
СИОЗСН	Прегабалин, габапентин*, опиоиды	Другие СИОЗСН, ТЦА, трамадол
ТЦА	Прегабалин, габапентин*, опиоиды	СИОЗСН, трамадол
Трамадол	Прегабалин, габапентин*, опиаты	СИОЗСН, ТЦА
Другие опиоиды	СИОЗСН, ТЦА, прегабалин, габапентин*	Другие опиоиды

* В последнее время появляются данные о нежелательности комбинации габапентина с опиатами

В связи с побочными действиями для лечения БДПН не рекомендуются следующие лекарственные средства: нестероидные противовоспалительные средства (повышенный риск кровотечений, обострения язвенной болезни, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, нефротоксичность при длительном применении), ацетаминофен (гепатотоксичность больших доз и при длительном приеме), витамин В₆ (нейротоксичность больших доз), пентидин, тримеперидин (промедол) и пропоксифен (нейротоксичность метаболитов), пентазоцин (нейротоксичность и исчезновение обезболивающего эффекта с течением времени).

Попытки хирургической и химической симпатэктомии для лечения БДПН не подтверждаются доказательными исследованиями и могут сопровождаться существенной частотой осложнений и усилением болевого синдрома. Более того, они не обоснованы даже теоретически, ведь у больных хроническими формами ДПН симпатическая денервация уже присутствует в связи с поражением автономной нервной системы. Об уже имеющейся симпатической денервации говорят, например, видимое расширение и полнокровие вен и капиллярной сети нижних конечностей.

Также нет доказательной базы для лечения БДПН и у традиционной акупунктуры, магнитотерапии, инфракрасной лазеротерапии.

В заключение следует отметить, что терапия болевого синдрома при ДПН у российских больных пока далека от оптимальной. Препараты, имеющие доказательную базу при БДПН, используются у небольшого числа пациентов и нередко в недостаточных дозах. Вместе с тем почти все пациенты регулярно получают «патогенетическую терапию», практически не влияющую на болевой синдром. Хочется надеяться, что данная публикация послужит для врачей основанием для попыток изменить сложившуюся практику.

Благодарность

Автор выражает благодарность Г.В. Кукушкину, профессору кафедры фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, за консультативную помощь.

Литература

1. Галстян Г.Р. Диабетическая нейропатия. В кн.: Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 608–628 [Galstjan G.R. Diabetic neuropathy. In: Oslozhenija saharnogo diabeta: lechenie i profilaktika / pod red. akademika RAN I.I. Dedova, M.V. Shestakovoju. M.: Medicinskoje informacionnoje agentstvo, 2017. S. 608–628 (in Russian)].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. № 20(1). С. 13–41 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Jepidemiologija saharnogo diabeta v Rossijskoj Federacii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym Federal'nogo registra saharnogo diabeta // Saharnyj diabet. 2017. № 20(1). S. 13–41 (in Russian)].
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск) // Сахарный диабет. 2017. Спецвыпуск 1. С. 2–111 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstjan G.R. i dr. Algoritmy specializirovannoju medicinskoju pomoshhi bol'nym saharnym diabetom. Klinicheskie rekomendacii // Pod. red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoju, A.Ju. Majorova (8-j vypusk) // Saharnyj diabet. 2017. Specvypusk 1. S. 2–111 (in Russian)].
4. Старостина Е.Г. Сахарный диабет и психические расстройства // Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. академика РАН И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. С. 705–743 [Starostina E.G. Saharnyj diabet i psichicheskie rasstrojstva// Oslozhenija saharnogo diabeta: lechenie i profilaktika / pod red. akademika RAN I.I. Dedova, M.V. Shestakovoju. M. Medicinskoje informacionnoje agentstvo, 2017. S. 705–743 (in Russian)].
5. Bril V., England J.D., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation // Neurology. 2011. Vol. 76. P. 1758–1765.

6. Bousageon R., Bejan-Angoulvant T., Saadatian-Elahi M. et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. 2011. Vol. 343. P. d4169.
7. Albers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Lachin JM for the DCCT/EDIC Research Group. Effect of Prior Intensive Insulin Treatment During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes During the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 1090–1096.
8. Albers J.W., Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes // Curr Neurol Neurosci Rep. 2014. Vol. 14. P. 473.
9. Ang C.D., Alviar M.J.M., Dans A.L. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy (Review) // Cochrane Library. 2008. Vol. 4. CD004573
10. Argoff C.E., Backonja M.M., Belgrade J.M. et al. Consensus Guidelines: Assessment, diagnosis and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Treatment Planning and Options // Mayo Clin Proc. 2006. Vol. 81(4, suppl). P. 12–25.
11. Attal N., Cruccia G., Barona R. et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision // European Journal of Neurology. 2010. Vol. 17. P. 1113–1123.
12. Callaghan B.C., Kerber K.A., Lisabeth L.L. et al. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy // JAMA Neurol. 2014. Vol. 71. P. 1143–1149.
13. Chaparro L.E., Wiffen P.J., Moore R.A., Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2012. Vol. (7). P. CD008943.
14. Dyck P.J., Albers J.W., Andersen H. et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity // Diabetes Metab Res Rev. 2011. Vol. 27. P. 620–628.
15. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. 2015. Vol. 14(2). P. 162–173.
16. Freynhagen R., Bennett M. Diagnosis and management of neuropathic pain // BMJ. 2009. Vol. 339. P. 3002.
17. Gallagher H.C., Gallagher R.M., Butler M. et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2015. Vol. 8. CD011091.
18. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia // Cochrane Database Syst Rev. 2014. Vol. 1. CD007115.
19. Malik R.A., Veves A., Tesfaye S. et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy // Diabetes Metab Res Rev. 2011. Vol. 27. P. 678–684.
20. Moore R.A., Derry S., Aldington D. et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2012. Vol. 7. CD008242.
21. Moore R.A., Straube S., Wiffen P.J. et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults // Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 3. CD007076.
22. NICE Clinical Guideline 96: Neuropathic Pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2010 // Available from www.nice.org.uk
23. NICE clinical guideline 173. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013. Available at: www.guidance.nice.org.uk/cg173.
24. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. P. 136–154.
25. Saarto T., Wiffen P.J. Antidepressants for neuropathic pain // Cochrane Database Syst Rev. 2007. Vol. 4. CD005454.
26. Spallone V., Greco C. Painful and Painless Diabetic Neuropathy: One Disease or Two? // Curr Diab Rep. 2013. Vol. 13. P. 533–549.
27. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity and treatments // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 2285–2293.
28. Tesfaye S., Vileikyte L., Rayman G. et al. Boulton AJM on behalf of The Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management // Diabetes Metab Res Rev. 2011. Vol. 27. P. 629–638.
29. Tesfaye S., Wilhelm S., Lledo A. et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain // Pain. 2013. Vol. 154(12). P. 2616–2625.
30. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dickenson A.H.D. et al. Mechanisms and Management of Diabetic Painful Distal Symmetrical Polyneuropathy // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. P. 2456–2465.
31. Tesfaye S., Selvarajah D., Gandhi R. et al. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging // Pain. 2016. Vol. 157. P. 72–80.
32. Toth C. Substitution of Gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy // Pain Med. 2010. Vol. 11(3). P. 456–465.
33. Wesche D. et al. The pharmacokinetic properties of Pregabalin and Gabapentin: differences and similarities // J Pain. 2005. Vol. 6. P. 29.
34. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet Med. 2004. Vol. 21. P. 114–121.