

Трудности и пути их преодоления при подборе терапии болевых синдромов у больных сахарным диабетом

К. А. Махинов¹, П. Р. Камчатнов²

¹АО «Европейский медицинский центр», Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) вызывает повреждение различных систем организма, в том числе, периферической нервной системы. Рассматриваются основные варианты поражения периферических нервов при СД. Приводятся сведения о развитии такого рода поражения, в частности, о формировании нейропатического болевого синдрома. Анализируются терапевтические возможности препаратов из различных фармакологических групп для лечения пациентов с неврологическими осложнениями СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нейропатический болевой синдром, лечение, антидепрессанты, противоэпилептические.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Difficulties and ways to overcome them in selection of therapy for pain syndromes in patients with diabetes mellitus

K. A. Makhinov, P. R. Kamchatnov

¹JC "European Medical Centre", Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

SUMMARY

Diabetes mellitus (DM) causes damage to various body systems, including the peripheral nervous system. The main variants of peripheral nerve damage in diabetes mellitus are considered. Information on the development of this kind of lesion, in particular, on the formation of neuropathic pain syndrome, is given. The therapeutic possibilities of drugs from various pharmacological groups for the treatment of patients with neurological complications of diabetes are analyzed.

KEY WORDS: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, neuropathic pain syndrome, treatment, antidepressants, antiepileptic drugs, efficacy.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность противоболевой помощи пациентам с сахарным диабетом (СД) продиктована не только его распространенностью, но и полиморфизмом болевых синдромов. В настоящее время в Российской Федерации проживает более 4 млн пациентов с СД, в ближайшие 20 лет число таких пациентов превысит 6 млн человек [1]. По прогнозу Всемирной организации здравоохранения, в мире также наблюдается рост числа больных СД, число которых к 2035 году возрастет до 592 млн [2].

СД является системным заболеванием с поражением органов-мишеней, среди которых наиболее часто в патологический процесс вовлекаются сетчатка глаза, почки, периферические нервы и др. Вместе с тем значительные изменения наблюдаются и происходят и в других органах и тканях — коже, связках, костях и пр., что создает определенные сложности при проведении диагностического поиска источника боли и последующего подбора адекватной терапии.

Природа болевого синдрома

В настоящее время, в зависимости от патофизиологических механизмов и особенностей клинических

проявлений, болевые синдромы принято разделять на ноцицептивные и нейропатические. Причиной ноцицептивного болевого синдрома является воспалительная реакция в ответ на повреждение тканей. В неврологической практике чаще встречаются ноцицептивные болевые синдромы, обусловленные неадекватными физическими нагрузками и локальным воспалением элементов скелетно-мышечного аппарата. Нейропатический болевой синдром развивается вследствие поражения или раздражения сенсорного отдела нервной системы, отвечающей за проведение и анализ болевых стимулов. В зависимости от уровня поражения нервной системы выделяют центральный и периферический нейропатический болевой синдром.

В настоящее время предложено выделять ноципластический болевой синдром, отличительной особенностью которого является отсутствия явного очага воспаления или поражения тканей, а также убедительных данных за структурные изменения соматосенсорной нервной системы [3]. Предположительно, такой болевой синдром обусловлен нарушением баланса функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

Вместе с тем обоснованность выделения ноципластического болевого синдрома признается не всеми исследователями [4].

Нейропатический болевой синдром у больных СД

Наиболее частой формой нейропатического болевого синдрома у пациентов с СД является диабетическая полинейропатия (ДПН). Поражения периферической нервной системы относятся к наиболее распространенным осложнениям СД, их развитие может предшествовать установлению диагноза СД, выраженность и темпы прогрессирования определяются как уровнем и длительностью гипергликемии, так и другими факторами. Нейропатический болевой синдром развивается у 20 % пациентов с СД и у половины всех пациентов с различными формами ДПН [5].

СД является значимым фактором риска развития ряда различных по патогенезу, клинической картине синдромов поражения периферической нервной системы (радикуло-, или плексопатии, мононейропатии). Ядром клинической картины ДПН является сочетание сенсорно-моторных проявлений в виде снижения чувствительности в дистальных отделах конечностей, отсутствие ахилловых рефлексов с сохранением коленных на раннем этапе заболевания с последующим развитием вялых дистальных парезов, сенситивной атаксией и локальных трофических нарушений. Нейропатический болевой синдром проявляется спонтанно возникающий разлитой симметричной жгучей болью, усиливающейся в ночное время и в состоянии покоя, дизестезией и аллодинией. Повреждение периферических нервов при СД представляет собой сложный процесс, в котором принимают участие расстройства микроциркуляции, накопление в тканях конечных продуктов гликирования, окислительный стресс и другие механизмы. Следует подчеркнуть, что у пациентов с СД имеет место поражение как самих нейронов, так и шванновских клеток, формирующих миелиновую оболочку [6, 7].

Развитие у пациента с ДПН нейропатического болевого синдрома приводит к значительному росту расходов на его лечение. Так, продемонстрировано, что расходы на лечение одного пациента с болевой формой ДПН составляют до 14 тыс. долларов США в год, в то время как на пациента с безболевого формой ДПН они не превышают 6,5 тыс. долларов [8]. Такой рост расходов связан с постоянной потребностью в приеме значительного количества лекарственных препаратов и более частым обращением пациентов за медицинской помощью. В среднем пациент с болевой ДПН обращался от девяти раз в год за медицинской помощью, а с безболевого – не более пяти.

Лечение пациента с ДПН, помимо назначения препаратов, обеспечивающих нормогликемию и повышающих чувствительность клеток к инсулину, включает назначение лекарственных средств, обеспечивающих нормализацию обмена веществ в нервной ткани, антиагрегантов, вазоактивных препаратов. Важно, что даже эффективный контроль уровня глюкозы крови не всегда является залогом предупреждения ДПН. В пользу этого

убедительно свидетельствует развитие предиабетической полинейропатии, при которой поражение периферических нервов наблюдается задолго до установления диагноза СД [9]. Вследствие этого для лечения процентов ДПН широко применяются антиоксиданты, препараты витаминов группы В, некоторые другие лекарственные средства, обеспечивающие нормализацию метаболизма нервной ткани.

На протяжении многих лет в качестве эффективного средства для патогенетической терапии пациентов с ДПН широко применяются препараты альфа-липоевой кислоты (АЛК). Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований убедительно продемонстрировали не только улучшение функционального состояния периферических нервов, по данным электрофизиологических исследований, но и достоверное уменьшение интенсивности нейропатического болевого синдрома при ее длительном применении [10, 11]. Положительный эффект проводимой терапии авторы отмечали как при применении парентеральных, так и пероральных лекарственных форм АЛК сроком от 3 недель до 4–6 месяцев [12, 13].

Для лечения пациентов с ДПН также широко применяются препараты витаминов группы В. Так, результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в ходе которого больные с ДПН получали препарат тиамин (бенфотиамин) по 400 мг в сутки в течение 3 недель, показало эффективность предложенного способа лечения [14, 15]. Положительный эффект также был зарегистрирован при назначении пациентам с ДПН цианокобаламина по 1500 мкг в сутки. Имеются также сведения о том, что регулярное применение витаминов группы В способно замедлять темпы прогрессирования ДПН [16]. Положительный эффект заключался в уменьшении выраженности нейропатического болевого синдрома. В целом противоболевой эффект применения витаминов группы В, в частности цианокобаламина, представляет исключительный интерес в качестве способа лечения пациентов с болевой формой ДПН. Как свидетельствуют результаты метаанализа 43 исследований, посвященных возможности применения у пациентов с болевой ДПН, у значительной части пациентов терапия обеспечивает существенный противоболевой эффект, повышению частоты положительных эффектов проводимой терапии может способствовать комбинированное применение цианокобаламина с тиамином, пиридоксином и другими лекарственными препаратами [17]. Следует отметить, что недостатком значительной части проведенных исследований является небольшая выборка пациентов, что требует проведения дальнейших исследований.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза нейропатического болевого синдрома, добиться полного регресса боли не всегда представляется возможным. Эффект проводимой терапии, заключающийся в уменьшении интенсивности нейропатического болевого синдрома до 30 %, можно расценивать как хороший терапевтический ответ. Для купирования болевого синдрома у пациентов с ДПН широко применяются лекарственные

препараты нескольких групп: антидепрессанты (трициклические, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина), противоэпилептические средства, адъювантные анальгетики [18]. Противоболевая терапия считается неэффективной при отсутствии эффекта при наращивании суточной дозы препарата до максимальной терапевтической или максимально переносимой пациентом дозы. В этом случае целесообразна замена препарата на сходный по своему фармакологическому эффекту или назначение препарата из другой фармакологической группы. В случае отсутствия эффекта возможна комбинация нескольких лекарственных препаратов.

К адъювантным анальгетическим средствам относятся местно действующие гели и пластыри с лидокаином и капсаицином [19]. Потенциально возможно применение и ментолсодержащих гелей. В рутинной практике применение лекарственных средств для локального применения не всегда приводит к должному купированию болевого синдрома, поэтому у подавляющего большинства больных с болевой формой ДПН применяется в составе комбинированной терапии.

На сегодняшний день наиболее изученным лекарственным средством для местного применения является капсаицин, в том числе и в рандомизированных слепых работах. Результаты серии рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследований позволили установить показатели эффективности (*англ.* NNT – number need to treat – количество пациентов, которых нужно пролечить, чтобы у одного добиться положительного эффекта) и переносимости (*англ.* NNH number need to harm – количество пациентов, которое нужно пролечить для развития у одного из них нежелательного эффекта) терапии [20, 21]. Эффективность снижения болевого синдрома на 50% отмечалась у 57 пациентов из 100, однако относительно высока частота развития нежелательных реакций в виде нарастания боли в начале лечения, а также местных аллергических реакций (наблюдались примерно у каждого третьего пациента), что ограничивает широкое применение данного вещества.

На протяжении длительного времени для купирования нейропатического болевого синдрома используется локальное применение пластыря (возможно также применение геля) с 5%-ным лидокаином [22, 23]. Результаты исследований продемонстрировали, что у 70% пациентов с болевой ДПН имело место снижение интенсивности болевого синдрома не менее чем на 30%. Ограничением использования пластыря с лидокаином является сложность его нанесения на значительных размеров поверхность кожи.

С целью купирования нейропатического синдрома для лечения пациентов с ДПН широко применяются противоэпилептические препараты (габапентин, прегабалин), антидепрессанты (амитриптилин, дулоксетин, венлафаксин), а также слабые опиоидные анальгетики (трамадол). Эффективность и переносимость перечисленных препаратов при лечении пациентов с нейропатическими болевыми синдромами различной этиологии хорошо изучены и убедительно доказаны. Внимание исследователей привлекает возможность одновременного применения двух препаратов из разных фармакологических групп, в частности, анти-

депрессанта и противоэпилептического средства. Имеются все основания полагать, что комбинированная терапия способна оказывать более выраженный противоболевой эффект, нежели назначение препаратов по отдельности, при этом интерес вызывает вопрос переносимости комбинированного лечения.

Так, было продемонстрировано, что применение комбинации габапентина и венлафаксина в среднетерапевтических дозировках у пациентов с болевой формой полинейропатии на протяжении 8 недель оказалось более эффективным, чем назначение плацебо или монотерапия габапентином [24]. Наряду с выявленным положительным эффектом авторы установили хорошую переносимость комбинированной терапии и отсутствие негативного влияния лечения на течение СД. В результате другого исследования, в ходе которого пациенты с болевой ДПН получали комбинацию габапентина и трициклического антидепрессанта нортриптилина, было установлено несомненное преимущество преимущества комбинированного лечения [25]. Оказалось, что для достижения противоболевого эффекта требовалось назначение пациентам меньших доз препаратов, чем этого потребовала бы монотерапия. Авторы данного исследования также отметили удовлетворительную переносимость лечения и относительно невысокое число нежелательных побочных эффектов.

Одним из наиболее крупных по числу включенных пациентов исследований, посвященных изучению проблемы комбинированного лечения пациентов с болевой полинейропатией, – COMBO-DN [26]. Особенность дизайна данного исследования состоит в том, что на первом этапе пациенты получали исключительно монотерапию дулоксетином или прегабалином в средней суточной дозе. Оценка эффективности монотерапии проводилась через 8 недель, при отсутствии значимого клинического ответа пациенты повторно рандомизировались в группу либо с титрованием дозы до максимальной терапевтической, либо комбинированного лечения. Несмотря на то что на первом этапе снижение интенсивности боли оказалось более выраженным в группе дулоксетина, в последующем различия не носили статистически достоверного характера. По окончании исследования достоверные различия выраженности интенсивности боли в трех группах больных отсутствовали. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что эффективность применения дулоксетина или прегабалина в максимальных дозировках сопоставима с результатами комбинированного лечения двумя препаратами, назначаемыми в среднетерапевтических дозировках. При проведении комбинированного лечения необходимо принимать во внимание риск межлекарственных взаимодействий, в частности угнетающее действие препаратов на центральную нервную систему. В связи с этим титрование дозы должно быть медленным и проводиться под наблюдением врача.

В качестве одного из подходов купирования нейропатического болевого синдрома является подкожное введение препаратов ботулотоксина. Эффективность данного метода была показана в серии двойных слепых исследованиях на небольших выборках пациентов [27, 28]. Рекомендуется

подкожное введение препарата (по 4 ЕД ботулотоксина) в зону максимальной гипералгезии на точку с промежутком между точками введения в 1 см. Введение проводилось на вентральной поверхности стопы, поскольку кожный покров дорсальной области весьма толстый, а также ввиду возможных инфекционных осложнений. Развитие эффекта наблюдается на протяжении 12 недель. Показание к применению препаратов ботулотоксина с целью купирования нейропатического болевого синдрома на территории РФ в настоящее не зарегистрировано.

Современным высокотехнологичным подходом, применяемым для купирования или облегчения выраженности нейропатического болевого синдрома, является инвазивная стимуляция спинного мозга [29]. Принцип действия данного метода лечения основан на стимуляции структур задних столбов спинного мозга электрическим током определенной частоты и силы, обеспечивающим блокирование прохождения ноцицептивных сигналов. Возможными осложнениями данной процедуры являются миграция электродов, которая наблюдается у четверти пациентов, ликворея в мягкие ткани (7%), сопровождающаяся головной болью, развитием инфекционных осложнений (6%) и нарушениями работы батареи устройства (6%), редким случаем является развитие гематомы в месте выполнения вмешательства с развитием неврологического дефицита [30].

Особенности лечения больного СД с ноцицептивным болевым синдромом

У больных СД имеется повышенный риск развития скелетно-мышечных болевых синдромов, различающихся по своей локализации, выраженности и течению [31, 32]. К предрасполагающим факторам можно отнести наличие синдрома гипомобильности суставов (механизм развития данного включает в себя гликирование белков соединительной ткани кожи, что проявляется ограничением подвижности в некоторых суставах), развитие стопы Шарко [33]. Указанные изменения приводят к перераспределению нагрузки на различные элементы скелета, микротравматизации и воспалению мягких тканей стопы и, как следствие, болевого синдрома. К структурам, наиболее подверженным микротравматизации, относятся фасции – плантарный фасциит; синовиальных сумок – интерметатарзальный, ретрокальканеальный бурсит; сухожилий – энтезопатия и тендинопатия ахиллова сухожилия вплоть до полного его разрыва. Также возможны воспалительные изменения в надкостнице и кости (например, сесамоидит) и других структурах опорно-двигательного аппарата.

Лечение пациента с ноцицептивным болевым синдромом включает лекарственную терапию и применение немедикаментозных методов лечения. Использование данных методов лечения может осуществляться параллельно или последовательно, однако для достижения большего эффекта оптимальным является их совместное использование. Немедикаментозные методы лечения включают индивидуально подобранный комплекс лечебных упражнений, направленных на растяжение поврежденных и измененных

тканей, различные методы рефлексотерапии и мануальной терапии, различные варианты физиотерапевтического воздействия.

К препаратам первой линии относятся нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), которые могут назначаться перорально (таблетки, капсулы, растворимые порошки), парентерально, ректально, а также локально (пластыри, гели). Повышение эффективности применения НПВП достигается за счет одновременного назначения нейротропных витаминов (цианокобаламин, пиридоксин, тиамин), миорелаксантов, некоторых других лекарственных средств.

Различные типы болевых синдромов у пациентов с СД могут развиваться как относительно независимо друг от друга, так и быть связанными между собой, когда развитие одного синдрома приводит к развитию и (или) усилению другого. Сочетание различных по механизму возникновения и клиническим проявлениям болевых синдромов может иметь общее патогенетическое звено – микротравматизацию. Наличие болевой и вегетативной ДПН проявляется снижением чувствительности кожных покровов нижних конечностей, что значительно повышает риск микротравматизации с развитием локальных трофических нарушений.

Одним из наиболее тяжелых и распространенных проявлений поражения периферической нервной системы у больных СД является вегетативная полинейропатия [34, 35]. Поражения вегетативной нервной системы приводят к нарушению деятельности внутренних органов, в частности дисфункции сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной и других систем организма. Частота развития поражения вегетативной нервной системы варьирует, по разным данным, от 5 до 70% в зависимости от используемых диагностических критериев, применения методов инструментальной диагностики, исходной тяжести состояния включенных в клинические исследования пациентов [36].

Критически значимыми являются поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вегетативные нарушения ЖКТ при СД проявляются нарушением перистальтики. Клинически возможно развитие как гастропареза, запора, так и диареи. Гастропарез проявляется задержкой эвакуации из желудка в двенадцатиперстную кишку и развивается у 50% пациентов с СД, в зависимости от продолжительности заболевания [37, 38]. У пациента стоит уточнять применяемые препараты, поскольку некоторые из них могут приводить к замедлению массажа. Например, опиоидные анальгетики, трициклические антидепрессанты, блокаторы Са-каналов, агонисты D2 дофаминовых рецепторов, антагонисты мускариновых рецепторов, агонисты рецепторов глюкагон-подобного пептида-1, циклоспорины и фенотиазин. Другим значимым, но обратимым фактором в развитии гастропареза является нарушение гликемического контроля с развитием стойкой гликемии [39, 40].

Спектр симптомов варьирует от асимптомного течения до постпрандиального дистресс-синдрома (вздутие, ощущение тяжести в животе) и рвоты. За счет замедления

пассажа, препараты, назначенные *per os*, задерживаясь в желудке на более длительное время, могут разрушаться и (или) накладываться на перевариваемую пищу, что приводит к снижению терапевтического эффекта. «Золотым стандартом» диагностики является исследование пассажа бария по ЖКТ.

Коррекция данных изменений сложна и часто требует участия в лечебном процессе гастроэнтеролога. Лечение базируется как на лекарственных, так и нелекарственных методах. К нелекарственным методам относится регулирование приема пищи в ситуациях, когда это возможно, поскольку это может нарушить гликемический контроль, более частый прием с уменьшением разовой порции, уменьшение количества жирных продуктов. К лекарственным методам относятся отмена, при возможности, препаратов, замедляющих перистальтику, возможно применение прокинетики. Для коррекции диабетического гастропареза американской службой по надзору лекарственного оборота FDA был одобрен только один препарат – метоклопрамид. Среди побочных действий данного препарата – экстрапирамидные нарушения, поэтому длительность его приема не рекомендована более 5–7 дней [37]. Другие проявления автономных нарушений ЖКТ в виде запоров, а также диабетической диареи не являются критически значимыми при всасывании препаратов [39].

Особенности ведения пациентов с СД

В лечении скелетно-мышечных болевых синдромов у пациентов с СД, помимо безопасности использования данной группы, также необходимо оценивать эффективность. Ввиду возможного развития у данной категории пациентов гастропареза стандартный курс терапии НПВП может быть продлен, могут применяться другие формы лекарственной доставки, а также использованы прокинетики в комбинированном лечении.

Таблица

Алгоритм подбора терапии пациентам с СД и ноцицептивным болевым синдромом нижней конечности

	Ноцицептивные болевые синдромы
Пациенты с ожидаемым гастропарезом	- Диспергируемые формы НПВП - Локальные формы НПВП - Короткие курсы НПВП в комбинации с метоклопрамидом - Выполнение ЛИТ
Пациенты без гастропареза	- Любые формы НПВП - Выполнение ЛИТ

Применение противоэpileптических препаратов и антидепрессантов при лечении нейропатического болевого синдрома будет более длительным, нежели применение НПВП. Нейропатический болевой синдром может пройти ввиду полной гибели нерва или его восстановления (при коррекции ряда факторов риска). В этом случае на длинных сроках лечения, около 6–8 месяцев, можно пробовать постепенно снижать дозу препарата и, при отсутствии возобновления симптомов, полностью прекратить прием. Ввиду длительного курса терапии применение метоклопрамида в сочетании не рекомендовано ввиду возможных экстрапирамидных нарушений.

Заключение

Пациенты с СД находятся в группе риска развития поражения периферической нервной системы с нейропатическим болевым синдромом, а также и скелетно-мышечных изменений с развитием соответствующего болевого синдрома. Детальный анализ клинической картины позволяет выявить данные нарушения и начать соответствующую терапию. В лечении данной категории пациентов необходимо учитывать развитие вегетативной полинейропатии, что может приводить к замедлению поступления препарата в кровотоки и снижать его эффективность.

Список литературы / References

1. 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): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. Diabetes Mellitus. 2017; 20 (1): 13–41. (In Russ.)
3. Guariguata L., Whiting D.R., Hambleton I. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Feb; 103 (2): 137–49. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
4. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology – IASP [Internet]. www.iasppain.org/terminology? Accessed 4 Oct 2020.
5. Кукушкин М.А., Яхно Н.Н., Чурюканов М.В. и соавт. Ноцицептивная боль – новый дескриптор или упрощенный взгляд на проблему боли? Российский журнал боли. 2018; 2: 268–270.
6. Kukushkin M.L., Yakhno N.N., Churyukanov M.V. et al. Notifications pain – the new descriptor or simplistic view of the problem of pain? Russian Journal of Pain. 2018; 2: 268–270. (In Russ.)
7. Busui R.P., Boulton A.J.M., Feldman E.L. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association Diabetes Care 2017; 40: 136–154. DOI: 10.2337/dc16-2042.
8. Sierli S., Imperatore V., Lloyd A. Schwann cell plasticity-roles in tissue homeostasis, regeneration, and disease. Glia. 2019 Nov; 67 (11): 2203–2215. DOI: 10.1002/glia.23643.
9. Callaghan B., Cheng H., Stables C. et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. 2012; 11: 521. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70065-0.
10. Ritzwoller DP, Ellis JL, Korner EJ, Hartsfield CL, Sadosky A. Comorbidities, health-care service utilization and costs for patients identified with painful DPN in a managed-care setting. Curr Med Res Opin. 2009 Jun; 25 (6): 1319–28. DOI: 10.1185/03007990902864749.
11. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? Curr Diab Rep. 2012 Aug; 12 (4): 376–83. DOI: 10.1007/s11892-012-0278-3.
12. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant lipoic acid. Diabetologia. 1995; 38 (12): 1425–33. DOI: 10.1007/BF00400603.
13. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY2 trial. Diabetes Care. 2006; 29 (11): 2365–70. DOI: 10.2337/dc06-1216.
14. 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; 21 (2): 114–121. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x
15. Mijnhout G., Kollen B., Alkhalaf A. et al. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Endocrinol. 2012; 2012: 456279. DOI: 10.1155/2012/456279.
16. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. Altern Med Rev. 2006; 11: 294–329.
17. Ang C., Alviar M., Dans L. et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16; (3): CD004573. DOI: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
18. Sawangjit R., Thongphui S., Chaichompu W., Phumart P. Efficacy and Safety of Methylcobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Altern Complement Med. 2020. Dec; 26 (12): 1117–1129. DOI: 10.1089/acm.2020.0068. Epub 2020 Jul 21.
19. Karaganis S., Song X. B vitamins as a treatment for diabetic pain and neuropathy. J Clin Pharm Ther. 2021 Feb 9. DOI: 10.1111/jcpt.13375. Online ahead of print.
20. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015 Feb; 14 (2): 162–73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
21. Камчатнов П.Р., Евзельман М.А., Абусева Б.А., Волков А.И. Капсаицин в лечении нейропатической боли. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114 (11): 135–144.
22. Kamchatnov P.R., Evzelman M.A., Abusueva B.A., Volkov A.I. Capsaicin in treatment of neuropathic pain. Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S. S. Korsakov. 2014; 114 (11): 135–144. (In Russ.)
23. Mason L., Moore R., Derry S. et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. BMJ. 2004; 328 (7446): 991. DOI: 10.1136/bmj.38042.506748.EE.
24. Bril V., England J., Franklin GM. 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 May 17; 76 (20): 1758–65. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182166ebe.

22. Argoff C., Galer BS, Jensen M. et al. Effectiveness of the lidocaine patch 5% on pain qualities in three chronic pain states: assessment with the neuropathic pain scale. *Curr Med Res Opin.* 2004;20 Suppl 2: S21–S8. DOI: 10.1185/030079904X12960.
23. Barbano RL, Herrmann DN, 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 (6): 914–8. DOI: 10.1001/archneur.61.6.914.
24. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2001; 3 (2): 53–62. DOI: 10.1097/00131402-200112000-00002.
25. Gilron I., Bailey J., Tu D. et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial. *Lancet.* 2010; 374 (9697): 1252–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61081-3.
26. Bouhassira D., Wilhelm S., Schacht A. et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. *Pain.* 2014 Oct; 155 (10): 2171–9. DOI: 10.1016/j.pain.2014.08.020.
27. Yuan R., Sheu J., Yu J. et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology.* 2009; 72: 1473–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345968.05959.cf.
28. Chen W., Yuan R., Chiang S. et al. Onabotulinumtoxin A improves tactile and mechanical pain perception in painful diabetic polyneuropathy. *Clin J Pain.* 2013; 29: 305–10. DOI: 10.1097/AJP.0b013e318255c132.
29. Provenzano D., Heller J., Hanes M. Current Perspectives on Neurostimulation for the Management of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *J Pain Res.* 2021 Feb 17; 14: 463–479. DOI: 10.2147/JPR.S249580.
30. Taylor R., van Buyten J., Buscher E. Spinal cord stimulation for chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and analysis of prognostic factors. *Spine.* 2005; 30: 152–60. DOI: 10.1097/01.brs.0000149199.68381.fe.
31. Abate M., Di Carlo L., Salini V., Schiavone C. Metabolic syndrome associated to non-inflammatory Achilles enthesopathy. *Clin Rheumatol.* 2014; 33: 1517–1522. DOI: 10.1007/s10067-014-2524-3.
32. Wise B., Peloquin C., Choi H. et al. 2012; 125: 1228.e23–1228.e28. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.05.027.
33. Papachristou S., Pafilis K., Papanas N. Skin AGEs and diabetic neuropathy. *BMC Endocr Disord.* 2021 Feb 23; 21 (1): 28. DOI: 10.1186/s12902-021-00697-7.
34. Dhumad M., Hamdan F., Khudhair M., Al-Matubi H. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2021 Feb 11; 11 (1): 3576. DOI: 10.1038/s41598-021-80962-w.
35. Moon S., Kim C., Kang S. et al. Status of Diabetic Neuropathy in Korea: A National Health Insurance Service-National Sample Cohort Analysis (2006 to 2015). *Diabetes Metab J.* 2021 Jan; 45 (1): 115–119. DOI: 10.4093/dmj.2020.0120.
36. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 63–79. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00006-0.
37. Jones K., Russo A., Stevens J. et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24 (7): 1264–1269. DOI: 10.2337/diacare.24.7.1264.
38. Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. *J Clin Invest.* 2021 Feb 15; 131 (4): e143771. DOI: 10.1172/JCI143771.
39. Marathe C., Jones K., Wu T. et al. Gastrointestinal autonomic neuropathy in diabetes. *Auton Neurosci.* 2020 Dec; 229: 102718. DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102718.
40. Kuźnik E., Dudkowiak R., Adamiec R., Poniewierka E. Diabetic autonomic neuropathy of the gastrointestinal tract. *Prz Gastroenterol.* 2020; 15 (2): 89–93. DOI: 10.5114/pg.2020.95554.

Статья поступила / Received 03.03.21
Получена после рецензирования / Revised 16.03.21
Принята к публикации / Accepted 19.03.21

Сведения об авторах

Махинов Константин Алексеевич, врач-невролог¹. ORCID: 0000-0002-2140-0033
Камчатнов Павел Рудольфович, д.м.н., проф. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики². ORCID: 0000-0001-6747-3476

¹ООО «Европейский медицинский центр», Москва

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Камчатнов Павел Рудольфович. E-mail: pavkam7@gmail.com

Для цитирования: Махинов К.А., Камчатнов П.Р. Трудности и пути их преодоления при подборе терапии болевых синдромов у больных сахарным диабетом. *Медицинский алфавит.* 2021; (22): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-25-30>

About authors

Makhinov Konstantin A., neurologist¹. ORCID: 0000-0002-2140-0033
Kamchatnov Pavel R., DM Sci, prof. Department Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics². ORCID: 0000-0001-6747-3476

¹JC "European Medical Centre", Moscow, Russia

²Piragov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author: Kamchatnov Pavel R. E-mail: pavkam7@gmail.com

For citation: Makhinov K.A., Kamchatnov P.R. Difficulties and ways to overcome them in selection of therapy for pain syndromes in patients with diabetes mellitus. *Medical alphabet.* 2021; (22): 25–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-25-30>



АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

8-9 ОКТЯБРЯ
2021

ХРОНИЧЕСКАЯ
БОЛЬ



ПРОГРАММА



ГИБРИДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

