

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор
Демко И. В.
Руководитель ординатуры:
к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

«Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической
полинейропатии»

Выполнила: ординатор
специальности эндокринология
Зайцева Екатерина Игоревна

Красноярск 2019

Содержание

1. Введение
2. Определения и классификация.
3. Патогенез боли при ДПН
4. Скрининг и диагностика
5. Профилактика ДПН
6. Лечение болевой формы диабетической полинейропатии
7. Литература

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).

Болевая форма ДПН (БДПН) серьезно ухудшает состояние, трудоспособность и качество жизни пациентов, способствует усилению тревоги, депрессии и нарушений сна, ухудшает физическое и психическое функционирование больных, снижая, в частности, их приверженность лечению, в том числе в отношении контроля гликемии.

Наличие ДПН ассоциировано с ухудшением прогноза, повышением риска развития язвы стопы и 15-кратным ростом риска ампутации нижних конечностей и инвалидизации. Кроме того, она является предиктором развития ретинопатии, нефропатии и повышенного риска смертности.

По данным Российского регистра СД, ДПН выявлена в среднем у 33,6% больных СД 1 типа (СД1) и у 18,6% больных СД 2 типа (СД2). Однако, судя по широкомасштабным эпидемиологическим исследованиям, истинная распространенность ДПН гораздо выше (50–70%), причем БДПН страдают от 16% до более 30% пациентов. Таким образом, хотя ДПН остается самым распространенным хроническим осложнением СД.

Диагноз данного состояния ставится на основании тщательно собранного анамнеза, внимательной оценки характера жалоб и физикального обследования нижних конечностей и в большинстве случаев практически не требует специальных методов диагностики.

Определения и классификация.

С позиций патофизиологии различают ноцицептивную и нейропатическую боль (НБ).

Ноцицептивной называют боль, обусловленную воздействием какого-либо фактора (механическая травма, ожог, воспаление и т.д.) на периферические болевые рецепторы при интактности всех отделов нервной системы.

Под нейропатической подразумевают боль, возникающую при органическом поражении или нарушении функции различных отделов соматосенсорной нервной системы.

Причинами НБ могут быть повреждения нервной системы на любом уровне, начиная от периферических нервов и заканчивая корой больших полушарий. Сегодня она объединяет целую группу хронических болевых синдромов, которые ранее рассматривались самостоятельно. Среди всех пациентов с НБ около 50% составляют больные с ДПН.

НБ имеет некоторые особенности. Прежде всего, она сопровождается специфическими чувствительными расстройствами. *Аллодиния* — появление боли в ответ на стимул, который в нормальных условиях не вызывает боли. В таких случаях больные испытывают сильные боли при малейшем прикосновении, иногда даже при дуновении ветра. При *гипералгезии* чувствительность к болевому стимулу оказывается значительно выше, чем ожидается в норме. При *гиперпатии* субъективный ответ как на болевой, так и неболевой стимулы является чрезмерным и часто сохраняется в течение долгого времени уже после прекращения раздражения. Пациента могут также беспокоить *спонтанные боли*, возникающие в отсутствие какого-либо очевидного внешнего воздействия. Они, как правило, носят жгучий, колющий характер. Чувство щекотания, безболезненного покалывания или другие подобные ощущения относятся к *парестезиям*; если эти ощущения причиняют боль, то их называют *дизестезиями*.

В повседневной клинической практике чаще всего НБ в нижних конечностях 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. Редкие формы болевых нейропатий при СД — проксимальная моторная нейропатия (синоним — 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.

1. Диабетические нейропатии.

1.1. Диффузные нейропатии.

1.1.1. Дистальная симметричная полинейропатия (ДСПН).

- Преимущественно с поражением волокон малого диаметра.
- Преимущественно с поражением волокон большого диаметра.
- Смешанное поражение волокон малого и большого диаметра.

1.1.2. Автономная.

1.1.2.1. Кардиоваскулярная.

- Снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР).

- Тахикардия в покое.
- Ортостатическая гипотензия.
- Внезапная смерть (злокачественные нарушения ритма).

1.1.2.2. Желудочно-кишечная.

- Диабетический парез желудка (гастропатия).
- Диабетическая энтеропатия (диарея).
- Снижение моторики толстой кишки (запоры).

1.1.2.3. Урогенитальная.

- Диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь)
- Эректильная дисфункция.
- Сексуальная дисфункция у женщин.

1.1.2.4. Судомоторная дисфункция.

- Дистальный гипогидроз/ангидроз.
- Риккулотемпоральный синдром.
- Нарушение способности распознавать гипогликемию.
- Нарушение функции зрачка.

1.2. Мононейропатия (множественный мононеврит) (атипичные формы).

1.2.1. Изолированное поражение черепных или периферических нервов.

1.2.2. Множественный мононеврит.

1.3. Радикулопатия или полирадикулопатия (атипичные формы).

1.3.1. Радикулоплексонейропатия.

1.3.2. Торакальная радикулопатия.

2. Недиабетические нейропатии, распространенные при сахарном диабете.

2.1. Компрессионный паралич.

2.2. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия.

2.3. Радикулоплексонейропатия.

2.4. Острая болевая нейропатия волокон малого диаметра (индуцированная лечением)

ДПН развивается, как правило, не ранее чем через 5 лет от дебюта СД1, но к моменту постановки диагноза СД2 она уже может присутствовать, так как это заболевание часто протекает латентно и диагностируется поздно.

ДПН начинается постепенно, как правило, со снижения чувствительности, которое иногда может не ощущаться пациентом или выявляется лишь тогда, когда больной с удивлением обнаруживает отсутствие боли при травмах или ожогах кожи или появляются 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, боль тем выше, чем больше в нейропатический процесс вовлечены тонкие нервные волокна.

Симптомы манифестируют с пальцев стоп, симметричны и постепенно распространяются по направлению снизу вверх на всю стопу, голень и более проксимальные отделы конечностей, в редких случаях – на верхние конечности (где они также вначале проявляются в пальцах и кистях) и передние отделы туловища. Однако такая динамика локализации неспецифична для ДПН и наблюдается также, например, при алкогольной и амилоидной полинейропатиях. По мере прогрессирования ДПН появляются моторные симптомы, в основном в виде слабости и постепенной атрофии мышц.

Хроническая сенсорная ДПН – необратимое прогрессирующее осложнение.

Патогенез боли при диабетической полинейропатии

Поражение периферических нервов при СД обусловлено метаболическими нарушениями и микроангиопатией, вызванными хронической гипергликемией и сердечно-сосудистыми факторами риска. В патогенезе всех форм ДПН как таковой участвуют взаимосвязанные и синергично действующие механизмы, триггером 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).

НБ может присутствовать на любой стадии развития ДПН, от субклинической до тяжелых, далеко зашедших стадий в сочетании с остеоартропатией Шарко и нейропатически-инфицированными язвами стопы. Считается, что при БДПН поражены непокрытые миелином тонкие нервные волокна, причем изолированная или преимущественная сенсорная нейропатия тонких волокон может существовать при СД самостоятельно или предшествовать поражению толстых волокон. Однако объяснить болевой синдром исключительно поражением тонких волокон не удастся – у определенного процента больных есть поражение тонких волокон, но нет боли, и наоборот. Парадоксальным остается и существование так называемой «болевого нечувствительной нейропатии» (англ. – «painful painless leg», или «болезненная безболевая нога»), при которой выраженный болевой синдром сочетается с полной утратой всех видов чувствительности в нижних конечностях. Четких морфологических или функциональных различий периферических нервов у больных с БДПН и с безболевого ДПН не выявлено, кроме изменения плотности тонких волокон (внутрикожных и роговичных) при БДПН.

Однако, какие именно механизмы отвечают за развитие БДПН, до конца неясно. Предположительно, генез любой НБ 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 уровни при БДПН выше, чем при ДПН без НБ, он модифицирует активность натриевого канала, участвующего в восприятии болевых стимулов, вызывая гипералгезию на тепловые и механические раздражители.

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 количество провоспалительных цитокинов, которые могут индуцировать и поддерживать нейропатическую боль; повышение концентрации провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли- α при БДПН (но не при ДПН без НБ) обнаружено в макрофагах. Определенную роль играет

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. Вследствие этого 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.

Скрининг и диагностика ДПН

Ежегодную оценку симптомов и признаков ДПН на основании сбора анамнеза и простых клинических тестов необходимо выполнять у всех пациентов с СД1 при длительности заболевания ≥ 5 лет и у всех пациентов с СД2.

Жалобы со стороны нижних конечностей присутствуют почти у 50% пациентов с ДПН, в то время как у остальных она протекает бессимптомно. Больные могут сами не предъявлять жалоб, однако при активном опросе указывают на наличие онемения или других симптомов ДПН.

Выявление БДПН у пациентов с СД должно носить активный характер и быть неотъемлемой частью сбора жалоб и анамнеза с уточнением наличия и характера боли. БДПН имеет ряд клинических особенностей и характеризуется полиморфизмом болевых ощущений. Симптомы могут варьировать в зависимости от того, какой класс волокон вовлечен в патологический процесс. Наиболее частыми ранними симптомами, вызванными вовлечением волокон малого диаметра, являются боль и дизестезии (неприятные ощущения или жжение). Боли носят жгучий, режущий, покалывающий или стреляющий характер (как разряд электрического тока); сопровождаются парестезиями; присутствуют в различных комбинациях; их выраженность обычно усиливается по ночам. НБ может сопровождаться повышением ответа на болевые стимулы (гипералгезия) и болями, провоцируемыми контактом (с носками, обувью и постельным бельем; аллодиния). НБ может оказывать негативное влияние на повседневную активность, приводить к инвалидизации, психологическим нарушениям и снижать качество жизни, связанное с состоянием здоровья. Боль может быть спонтанной или носить стимулзависимый характер. Спонтанная боль может быть постоянной или пароксизмальной – описываться как жгучая, стреляющая, сдавливающая, пекущая, мозжащая, скручивающая, холодающая и др. В области болезненных ощущений, как правило, выявляются расстройства тактильной, болевой и/или температурной чувствительности. Среди спонтанных ощущений отмечаются парестезии, описываемые как ощущения покалывания или ползания мурашек, дизестезии – извращенное восприятие раздражения, гиперпатия – усиленное восприятие стимула, снижение или повышение болевой и температурной чувствительности – гипо-, гиперестезия. Стимулзависимая боль, возникающая в ответ на легкое механическое раздражение при обследовании кисточкой либо в повседневной жизни бельем, одеждой или дуновением воздуха, носит название аллодинии.

О вовлечении волокон большого диаметра может свидетельствовать чувство онемения, покалывания без болевого синдрома и утраты протективной чувствительности. Потеря протективной чувствительности является фактором риска образования диабетических язв стопы. Пациенты часто описывают свои ощущения, как будто стопа обернута шерстью или одета в толстые носки. Это свидетельствует о потере способности чувствовать боль и позволяет пациентам с нейропатическими язвами подошвенной поверхности стопы ходить при наличии повреждений, что приводит к хронизации процесса, зачастую осложняющегося инфекцией.

В зоне боли могут наблюдаться трофические изменения кожи, подкожной клетчатки, волос, ногтей, нарушение мышечного тонуса или локальные вегетативные расстройства,

связанные с одновременным поражением вегетативных волокон в составе периферических нервов.

Данные количественного сенсорного тестирования с использованием контролируемых физиологических стимулов, таких как температура, давление, укол и вибрация, используются для точной верификации чувствительных нарушений при НБ.

Для оценки вибрационной чувствительности может использоваться камертон с частотой 128 Гц. Вибрационная чувствительность, как правило, нарушается раньше, чем тактильная, болевая, позиционная и температурная, и гораздо раньше, чем появляются моторные симптомы в виде мышечной слабости.

Снижение вибрационной чувствительности 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, так как они не чувствуют высокой температуры воды.

Оценка тактильной чувствительности с использованием монофиламента весом 10 г проводится на дорсальной поверхности первого пальца стопы. Монофиламент весом 10 г – это полезный инструмент для клинической диагностики, используемый главным образом для выявления прогрессирующих стадий нейропатии и идентификации пациентов группы повышенного риска по развитию язв и ампутации.

Более тонкие методы оценки различных видов чувствительности могут быть использованы у пациентов с НБ, когда поражение трудно выявить по данным клинического обследования, для исключения других причин боли и изучения механизмов развития болевого синдрома. Как правило, для диагностики в повседневной клинической практике они не требуются.

В целом диагноз ДПН и БДПН является преимущественно клиническим. Сочетания типичных жалоб на болевые ощущения и симметричных нарушений чувствительности обычно достаточно для постановки диагноза БДПН. у пациента с СД с большой степенью вероятности свидетельствуют о наличии ДПН и могут не требовать дополнительного обследования или направления к специалисту.

Шкалы для скрининга и диагностики нейропатической боли

Для облегчения идентификации НБ были разработаны скрининговые шкалы: Лидская шкала оценки нейропатических симптомов и признаков (LANSS), диагностический опросник НБ 4 (DN4), Опросник нейропатической боли, Опросник для выявления боли (Pain DETECT), опросник стандартизированной оценки боли (StEP), ID Pain, и др. Каждая шкала характеризует НБ по констатации позитивных и негативных симптомов и знаков, включающих спонтанную боль, парестезии, дизестезии, аллодинию, двигательный и чувствительный дефект.

В настоящее время одним из самых чувствительных в отношении выявления НБ является опросник DN4. При положительном ответе на 4 и более вопросов из 10 пунктов этого опросника диагноз «нейропатическая боль» обоснован. Чувствительность методики DN4 (количество пациентов с НБ, у которых выявляется эта патология по результатам тестирования) составляет 80%. Это позволяет использовать ее в качестве скрининга для выявления НБ различного генеза, в том числе при БДПН; специфичность опросника не является столь высокой.

Собеседование с пациентом	Да	Нет
Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?		
1. Ощущение жжения	☐	☐
2. Болезненное ощущение холода	☐	☐
3. Время от времени	☐	☐
Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?		
4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек	☐	☐
5. Покалыванием	☐	☐
6. Онемением	☐	☐
7. Зудом	☐	☐
Осмотр пациента	Да	Нет
Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:		
8. Пониженная чувствительность к прикосновению	☐	☐
9. Пониженная чувствительность к покалыванию	☐	☐
Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:		
10. Проведя в этой области кисточкой	☐	☐

Рис. 2. Опросник DN4.

Атипичная БДПН встречается значительно реже и в значительной мере отличается от типичной формы по патофизиологическим механизмам развития, течению и клинической манифестации. Развитие и манифестация атипичной БДПН возможны при любой продолжительности СД. Симптоматика атипичной ДПН может возникнуть как остро, так и носить хронический характер; возможны варианты как с монофазным вариантом течения, так и с волнообразным.

Для атипичной ДПН характерно наличие болевой симптоматики и автономной дисфункции. Однозначных критериев диагностики и определения тяжести течения атипичных форм БДПН в настоящее время нет.

Характерным случаем, в котором следует заподозрить атипичный вариант БДПН, является наличие НБ и/или признаков автономной дисфункции в сочетании с нормальными результатами оценки нервной проводимости и вибрационной чувствительности. В основе атипичной картины БДПН лежит нейропатия тонких волокон. Диагноз атипичной БДПН с поражением тонких сенсорных волокон может быть установлен на основании нижеперечисленных критериев :

1. диагноз возможен: присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики и/или клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон;
2. диагноз вероятен: присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон и нормальная проводимость по n. suralis;

3. диагноз подтвержден: присутствие типичной дистальной нейропатической симптоматики, клинические признаки поражения тонких сенсорных волокон, нормальная проводимость по n. suralis и положительные результаты биопсии кожи голени (снижение интраэпидермальной плотности нервных волокон) и/или изменения при количественном тестировании температурной чувствительности на стопах.

Нейропатия, индуцированная лечением (TIND – treatment induced diabetic neuropathy) в последние годы привлекает внимание и, по-видимому, встречается чаще, чем это было принято считать ранее – до 10% в медицинских центрах третичного уровня. Эту форму нейропатии также называют «острым инсулиновым невритом», или обратимой болевой автономной нейропатией. «Диабетическая кахексия», описанная Элленбергом в 1973 г., по-видимому, является одним из ее симптомов, а в ряде случаев – патогенетическим механизмом (возможный дефицит микроэлементов или витаминов), на фоне чего могут развиваться болевая симптоматика и автономная дисфункция. Для этой формы БДПН, которая может встречаться как при СД1, так и при СД2, характерны более выраженная и рефрактерная к лечению боль, у ряда больных достигающая 10 баллов по 10-балльной рейтинговой шкале. Боль является симметричной и дистальной, однако у трети больных носит генерализованный характер, распространяясь на туловище и верхние конечности. У всех больных боль возникает остро, как правило, через 6–8 нед после быстрого снижения глюкозы крови после предшествующего периода неудовлетворительного гликемического контроля. Отмечено, что фактором риска развития острой болевой и автономной дисфункции является снижение HbA1c более чем на 2% за 3 мес.

Лечение острой болевой автономной нейропатии и «диабетической кахексии» – сложная задача ввиду рефрактерности боли к лечению. Необходимо улучшение контроля глюкозы, особенно важно снижение чрезмерных суточных колебаний ее уровня. Для облегчения боли используются те же препараты, которые представлены в разделе «Лечение»; в ряде случаев проводится коррекция дефицита витаминов, особенно В и D.

Современные подходы к профилактике диабетической периферической нейропатии.

Профилактика ДПН основана на коррекции факторов риска ее развития: артериальной гипертензии, большой длительности СД, гипергликемии и ее колебаниях, курении, ожирении и гипертриглицеридемии.

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.

Интенсивный контроль гликемии у пациентов с СД1 способствовал резкому уменьшению частоты ДПН (уменьшение ОР на 78%). Напротив, у пациентов с СД2 интенсивный контроль гликемии ассоциировался лишь с умеренным снижением риска развития ДПН (уменьшение ОР на 5-9%).

Последнее исследование продемонстрировало регенерацию нервных волокон у пациентов с СД2 на фоне программы физических упражнений по сравнению с утратой нервных волокон у пациентов, которым проводили только стандартную терапию. В целом такой подход фокусируется либо только на физических упражнениях (аэробные и/или силовые тренировки под контролем), либо на комбинации модификации питания и физической активности.

Консенсуса относительно пищевых режимов не существует, хотя в исследовании DPP использовали низкокалорийную диету, бедную жирами, а в других исследованиях были показаны преимущества применения средиземноморской диеты, характеризующейся несколько меньшей долей углеводов (45%) и более высокой долей жиров (35–40%), при этом доля насыщенных жиров не превышает 10%.

Лечение болевой диабетической периферической нейропатии.

Цели лечения БДПН.

Полное купирование болевого синдрома при БДПН не всегда достижимо, поэтому хорошим результатом лечения считается уменьшение его выраженности на 50% по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а удовлетворительным результатом – уменьшение на 30%. После уменьшения интенсивности болевого синдрома обычно достигается основная цель лечения – восстановление или улучшение функционирования больного и его качества жизни.

Симптоматическая терапия болевого синдрома.

К 1-й линии терапии относятся препараты с наиболее доказанной эффективностью и наилучшим соотношением эффективности и безопасности/ переносимости. Ко 2-й линии терапии относятся препараты с меньшим объемом доказательных данных при БДПН или с несколько худшей переносимостью. Наконец, к 3-й линии, или препаратам резерва, относятся препараты, обладающие высокой эффективностью, но имеющие серьезные побочные эффекты.

При назначении каждого препарата следует придерживаться следующих несложных правил.

1. Правило постепенного увеличения (титрования) дозы для лучшей переносимости и выбора минимальной эффективной дозы.
2. Делать вывод о неэффективности того или иного препарата можно только при его приеме в максимальной переносимой дозе в течение времени, строго определенного для каждого препарата (здесь и далее – «продолжительность тестовой терапии»).
3. Отмену препаратов в большинстве случаев также желательно производить путем постепенного снижения дозы во избежание развития синдрома отмены и других побочных эффектов.

Данное правило неприменимо к тем случаям, когда препарат отменяют из-за аллергических реакций или других тяжелых и серьезных побочных эффектов.

Противосудорожные препараты (антиконвульсанты)					
<u>Прегабалин</u>	начальная доза: 25–75 мг 1–2 р/сут, с 3-го по 7-й день по 150 мг 2 р/сут, далее при необходимости – по 300 мг 2 р/сут.	Мин.тестовая терапия 2–4 нед в максимальной переносимой дозе.	NNT =3–8	Наиболее частые побочные эффекты: головокружение (21–46% больных), сонливость (14–46% больных), эйфория. Редко встречаются периферические отеки, прибавка массы тела, слабость, головная боль, сухость во рту, атаксия. Обычно головокружение и сонливость возникают в 1-й или 2-й день приема	Основные противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, беременность и лактация, дети до 17 лет

				препарата и проходят через 6–17 дней (головокружение) или 26–31 день (сонливость), о чем следует предупредить больного заранее.	
Габапентин	начальная доза 300 мг 1 раз в сутки, на 2-й день – 300 мг 2 р/сут, на 3-й день – 300 мг 3 р/сут. В дальнейшем дозу постепенно увеличивают до достижения эффекта, возможно, до 1800–3600 мг/сут.	Мин.тестовая терапия от 3 до 8 нед титрования дозы плюс не менее 2 нед приема в максимальной переносимой дозе.	NNT =3–7	Наиболее частые побочные эффекты: сонливость, головокружение, атаксия, слабость, периферические отеки. Они могут быть более выраженными у пациентов пожилого и старческого возраста.	Основные противопоказания: повышенная чувствительность к препарату, беременность и лактация, дети до 17 лет.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина					
Дулоксетин	начальная доза – 60 мг 1 раз в сутки, эффективные обезболивающие дозы – 60 и 90 мг 1 р/сут и 120 мг/сут в 2 приема. В связи с тем, что в первые 1–2 нед приема дозы 60 мг у некоторых пациентов может появляться тревога, которая проявляется нарушением сна, тахикардией или легкой тошнотой («норадреналиновые эффекты»), можно начинать прием с 30 мг/сут с увеличением дозы до 60 мг через неделю. Альтернативой является комбинация 60 мг дулоксетина с небольшими дозами любого противотревожного препарата (валериана 2–3 таблетки в сутки; тофизопам 50 мг 2 р/сут; гидроксизин 12,5–25 мг/сут в один или два приема; тиаприд 50 мг 2 р/сут; феназепам 0,025 мг 1–2 р/сут и т.д.). Через 2–3 недели противотревожный препарат отменяют, а прием дулоксетина продолжают.	Мин. тестовая терапия не менее 4 нед в максимальной переносимой дозе	NNT 1,7–7	Наиболее частые побочные эффекты: на дозе 60 мг – нарушения сна (трудности засыпания или сонливость), легкая тошнота, тахикардия, склонность к запорам; на более высоких дозах – сухость во рту, потливость, усиление или, чаще, – снижение аппетита.	Основные противопоказания: декомпенсированная закрытоугольная глаукома, повышенная чувствительность к препарату, лактация.
Трициклические антидепрессанты					
Амитриптилин*	начальная доза – 5–10 мг/сут в 2 приема. При	Мин.тестовая терапия не менее 3 нед в	NNT 1,3–4	Наиболее частые побочные эффекты:выраженная	Основные противопоказания: острый ранний

	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 в 2–3 приема.	максимальной переносимой дозе.		седация, сонливость, заторможенность, вплоть до спутанности сознания, повышение аппетита и массы тела); путанность сознания, делирий, когнитивная дисфункция у пожилых при длительном приеме, затруднение мочеиспускания, запоры, сухость во рту, нечеткость зрения, синусовая тахикардия, ишемия миокарда); ортостатическая гипотония, рефлекторная тахикардия, сонливость, головокружение); отмечаются только в первые 2 нед применения – беспокойство, ощущение «внутренней дрожи», тремор); удлинение интервалов PR, QRS и QT на ЭКГ, АВ-блокада и другие нарушения проводимости).	восстановительный период после ИМ, острая алкогольная интоксикация, острая интоксикация снотворными, анальгезирующими и психотропными лекарственными средствами, закрытоугольная глаукома, нарушения ритма и проводимости сердца, удлинение интервала QT на ЭКГ; одновременный прием препаратов, удлиняющих интервал QT на ЭКГ; лактация, повышенная чувствительность к амитриптилину, гипертрофия предстательной железы. крайняя осторожность требуется у больных старческого возраста, при цереброваскулярной болезни, инсульте, хронической ишемии головного мозга любого генеза, ишемической болезни сердца (ИБС), аритмиях, сердечной недостаточности (эти состояния можно считать относительными противопоказаниями).
--	---	--------------------------------	--	--	--

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

Карбамазепин, который традиционно назначали для лечения БДПН, не продемонстрировал эффективность по этому показанию, в связи с чем в подавляющем большинстве зарубежных клинических рекомендаций по БДПН карбамазепин не упоминается и в настоящее время не должен использоваться для лечения БДПН.

** В нескольких рандомизированных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях было показано значительное уменьшение выраженности НБ. Последний кокрановский обзор поставил под сомнение качество результатов исследований амитриптилина, указав на небольшие размеры выборки в большинстве случаев, и заключил, что в действительности нет ни убедительных доказательств*

положительного влияния амитриптилина на выраженность болевого синдрома при ДПН, ни доказательств отсутствия эффекта.

Однако большой практический опыт применения ТЦА для лечения боли позволяет использовать эти препараты при БДПН.



Контроль эффективности терапии в динамике и смена препарата.

Контроль эффективности лечения должен опираться на субъективную оценку болевого синдрома пациентом. Желательно оценивать выраженность болевого синдрома в динамике с помощью ВАШ и в зависимости от результатов принимать решение о продолжении приема или смене препарата.

- Исходное определение балла боли по ВАШ.
- Начальная терапия выбранным препаратом 1-й линии в течение минимальной тестовой продолжительности в максимально переносимой дозе, в конце этого этапа – определение интенсивности боли по ВАШ.
- Если интенсивность боли уменьшилась до 3 баллов по ВАШ – продолжать терапию, контроль через месяц.
- Если интенсивность боли уменьшилась до 4–5 баллов по ВАШ – добавить второй препарат (см. раздел «комбинированная терапия»), контроль через месяц.
- Если интенсивность боли уменьшилась только до 7 баллов по ВАШ или если пациент не переносит назначенный первый препарат, следует отменить его и назначить другой препарат 1-й линии.
- Если комбинированная терапия препаратами 1-й и 2-й линии в течение месяца не уменьшает болевой синдром до менее 7 баллов, следует добавить препарат 3-й линии.

Литература

1. Дедов И.И., Российские клинические рекомендации. Эндокринология [Электронный Ресурс] / Дедова И.И., Мельниченко Г.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018г.
2. Диабетическая дистальная полинейропатия// Демидова И.Ю., Храмилин В.Н., Игнатова О.Ю. // Эндокринная хирургия № 1(2) 2018г.
3. Диабетическая полинейропатия: вопросы патогенеза и возможности лечения // Садырин А.В., Карпова М.И., Долганов М.В.// РМЖ. 2016. № 1. С. 47–50.
4. Диагностика и рациональная терапия болевой формы диабетической периферической нейропатии: междисциплинарный консенсус экспертов// Галстян Г.Р.1, Старостина Е.Г.2, Яхно Н.Н.3, Гурьева И.В.4, Чурюканов М.В.3, Строков И.А.3, Токмакова// Сахарный диабет Том 22, № 4 (2019) стр. 305-327
5. Дедов И.И., Эндокринология.Учебник. [Электронный ресурс] / Дедова И.И., Мельниченко Г.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.