

DOI: 10.24026/1818-1384.2(58).2017.105628

## БОЛЬОВА ФОРМА ДІАБЕТИЧНОЇ НЕВРОПАТІЇ ТА ЇЇ ЛІКУВАННЯ ПРЕГАБАЛІНОМ



**О.О. Хаустова**

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця*

### ВСТУП

Діабетична невропатія є дуже поширеним ускладненням цукрового діабету, яке реєструється у майже половини хворих на цукровий діабет [1]. Ця гетерогенна група хворобливих станів зачіпає різні частини нервової системи і має різні клінічні прояви. Найбільш частою формою ураження нервової системи при цукровому діабеті є дистальна симетрична поліневропатія (або периферична діабетична невропатія) [2]. Периферична діабетична невропатія може носити больовий (гостра і хронічна больові форми) або безбольовий характер (хронічна безбольова невропатія). Останній варіант несе велику загрозу розвитку безбольового ураження стоп у вигляді хронічних виразок, остеоартропатії і нетравматичних ампутацій.

Втім, саме біль стає найбільш частим симптомом, що змушує пацієнтів з діабетом звертатися до лікаря [3]. Не тільки периферична поліневропатія, але фокальні і мультифокальні діабетичні невропатії (ізолюваний параліч краніального нерва, проксимальна моторна невропатія нижніх кінцівок тощо) можуть супроводжуватися болем. Частота больової форми діабетичної невропатії за даними досліджень варіює в залежності від критеріїв оцінки больового синдрому [4]. Так, проспективне європейське дослідження (EURODIAB) продемонструвало розвиток больових невропатичних симптомів у 25% хворих на цукровий діабет 1 типу протягом 7-річного періоду [5]. Інші дослідники вказують, що невропатичні больові симптоми виявляються у 15-20% хворих і значно впливають на якість життя, порушуючи сон і сприяючи розвитку депресії [5, 6].

### Профілактика діабетичної невропатії

Через відсутність лікування, яке спроможне відновити пошкодження нервів, профілактика є

ключовим компонентом терапії діабету. Скринінг симптомів діабетичної невропатії також має важливе значення в клінічній практиці, позаяк він може виявити найперші ознаки невропатії, що забезпечує раннє втручання.

Профілактика фокусується на глюкометрії та модифікації способу життя. Розроблені Американською діабетичною асоціацією рекомендації щодо профілактики діабетичної невропатії стосуються насамперед глюкометрії і передбачають [1]:

- оптимізацію контролю рівня глюкози якомога раніше, щоб запобігти або затримати розвиток дистальної симетричної поліневропатії і серцево-судинної автономної невропатії у хворих на цукровий діабет 1 типу (рівень доказовості А);
- оптимізацію контролю рівня глюкози, щоб запобігти або уповільнити прогресування дистальної симетричної поліневропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу (рівень доказовості В);
- застосування багатофакторного підходу з контролем насамперед глікемії серед інших факторів ризику для запобігання серцево-судинної автономної невропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу (рівень доказовості С).

Відомо, що посилений контроль рівня глюкози у пацієнтів із діабетом 1 типу значно знижує частоту діабетичної невропатії (до 78% зниження відносного ризику) [7-9]. На відміну від цього, посилення контролю рівня глюкози у пацієнтів з діабетом 2 типу знижує ризик розвитку діабетичної невропатії всього в межах 5-9% [10, 11]. Ця невідповідність підкреслює відмінності між діабетом 1 типу і 2 типу та підкреслює той факт, що у багатьох пацієнтів із діабетом 2 типу розвивається діабетична невропатія незважаючи на адекватний контроль рівня глюкози [10, 12]. Наявність безлічі супутніх захворювань,

Хаустова О.О. д.мед.н., професор, професор кафедри психосоматичної медицини і психотерапії, E-mail: 7974247@gmail.com

поліпрагмазії, гіпоглікемії і збільшення маси тіла послаблює ефект контролю рівня глюкози в профілактиці діабетичної невропатії. Нарешті, той факт, що багато пацієнтів вже мали безсимптомну гіперглікемію почасти протягом багатьох років до постановки діагнозу цукрового діабету 2 типу може також пояснити обмежену користь контролю глікемії у цих пацієнтів.

Аналогічно даним щодо діабетичної невропатії, контроль глікемії виявився дієвим профілактичним методом щодо серцево-судинної автономної невропатії при діабеті 1 типу. Інтенсивний контроль рівня глюкози призначений для досягнення майже нормального рівня глікемії знижував ризик виникнення серцево-судинної автономної невропатії в дослідженні Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) на 45% і на 31% в подальшому дослідженні Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) [13]. Саме ці дослідження вагомо підтримали обґрунтування для впровадження і підтримки жорсткого контролю глюкози якомога раніше в процесі лікування цукрового діабету 1 типу. На відміну від цього, контроль глікемії у хворих на цукровий діабет 2 типу не послідовно знижує ризик серцево-судинної автономної невропатії [12]. Проте, багатофакторне втручання, в тому числі зміна окремих компонентів способу життя, контроль глюкози і серцево-судинних факторів ризику захворювання у хворих на цукровий діабет 2 типу знижує ризик розвитку серцево-судинної автономної невропатії на 60% [14].

З точки зору доказової медицини, кращі моделі інтенсивної модифікації способу життя для хворих на цукровий діабет на сьогоднішній день представлені в дослідженнях Diabetes Prevention Program (DPP) [15], Steno-2 Study [14], Italian supervised treadmill study [16] та University of Utah type 2 diabetes study [17]. В останньому дослідженні навіть повідомлялося про регенерацію нервових волокон у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які брали участь в програмі фізичних вправ в порівнянні з втратою нервових волокон у тих пацієнтів, хто лише дотримувався стандартної медичної допомоги. В цілому, підхід інтенсивної модифікації способу життя для хворих на цукровий діабет фокусується або тільки на фізичних вправах (аеробні вправи та/або тренування з обтяженнями) [16, 17], або на комбінації дієти і фізичних вправ. Варто також зауважити, що психотерапевтичні заходи також показані на всіх рівнях надання медичної допомоги,

оскільки одне лише медикаментозне лікування не в змозі змінити стан хворого і тільки сприяє хронізації захворювання.

### **Діабетична симетрична периферична невропатія (ДСПН)**

Найбільш поширеною є хронічна діабетична симетрична периферична невропатія, що становить близько 75% від усіх діабетичних невропатій [18, 19]. Простим визначенням ДСПН для клінічної практики є наявність симптомів і/або ознак дисфункції периферичної нервової системи у хворих на цукровий діабет після виключення інших причин.

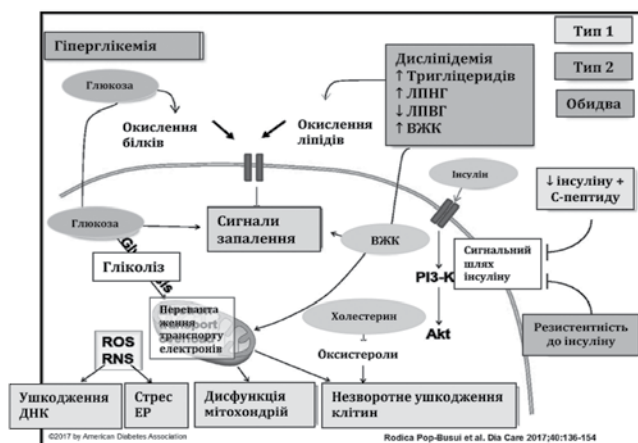
Експериментальні дослідження вказують на багатофакторний патогенез ДСПН (рис. 1), але конкретні причини її виникнення залишаються невідомими. Переважними шляхами патогенезу є окислювальний і запальний стрес, можливо, в контексті метаболічної дисфункції, що спричиняє пошкодження нервових клітин [20-23].

Оцінки захворюваності і поширеності ДСПН значно різняться [1, 12, 24, 25], але більшість дослідників дотримується думки, що на діабетичну симетричну периферичну невропатію страждає щонайменше 20% пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу після 20 років тривалості захворювання. ДСПН може бути присутньою принаймні у 10-15% уперше виявлених хворих на цукровий діабет 2 типу [26, 27], зі збільшенням питомої ваги до 50% після 10 років тривалості захворювання [12, 28]. Виявлено, що ДСПН пов'язана з глікемією [20, 21, 29, 30], зростом [31] (можливо, за рахунок довжини нерву), курінням [32], кров'яним тиском, масою тіла і показниками ліпідного спектру [33, 34]. З'явилися також дані, що ДСПН у вигляді невропатії дрібних волокон може зустрічатися у 10-30% пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози, в межах таких станів як предіабет [1, 35-39] або метаболічний синдром [40].

Розроблені Американською діабетичною асоціацією рекомендації щодо скринінгу і діагностики діабетичної невропатії передбачають [1]:

- всі пацієнти повинні бути оцінені на наявність дистальної симетричної поліневропатії, одночасно з уперше діагностованим діабетом 2 типу і через 5 років після постановки діагнозу цукрового діабету 1 типу та надалі щонайменше щорічно (рівень доказовості В);

- доцільний скринінг пацієнтів з предіабетом, які мають ознаки периферичної невропатії (рівень доказовості В);



**Примітки:** ЛПНГ – ліпопротеїни низької густини; ЛПВГ – ліпопротеїни високої густини; ВЖК – вільні жирні кислоти; ROS – вільні кисневі радикали; RNS – вільні азотисті радикали; ЕР – ендоплазматичний ретикулум; PI-3K – фосфоінозитол-3 кінзаза; АКТ – тип протеїнкінази. часу його перебігу.

**Рис. 1.** Механізми діабетичної невропатії (адаптовано за [1]). Фактори, пов'язані з цукровим діабетом 1 типу, цукровим діабетом 2 типу і обома типами діабету, що спричиняють пошкодження ДНК, стресогенні зміни ендоплазматичної мережі, мітохондріальну дисфункцію, пошкодження клітин та інші шкідливі незворотні зміни. Відносне значення окремих шляхів в цій мережі може змінюватися в залежності від типу залучених клітин, клінічного профілю захворювання і часу його перебігу.

- обстеження має включати збір анамнезу хвороби та визначення температурної або больової чутливості (функція малого волокна) і вібраційної чутливості з використанням 128-Гц камертону (функція великого волокна). Всі пацієнти мають підлягати оцінці відчуття дотику за допомогою 10 г монофіламента для визначення ризику виразок і ампутації ніг (рівень доказовості В).

- електрофізіологічні обстеження або консультація невропатолога рідко потрібні для скринінгу, за винятком тих випадків, коли клінічні ознаки нетипові, діагноз неясний, або підозрюється інша етіологія. Атипові особливості включають переважання моторної невропатії над сенсорною, швидкий початок або асиметричні прояви (рівень доказовості В).

У пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу тривалістю 5 або більше років, і у всіх пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу слід оцінювати щорічно ймовірність появи і клінічну виразність ДСПН із використанням медичної історії і простих клінічних тестів. До 50% пацієнтів можуть відчувати симптоми ДСПН (табл. 1), в той час як у інших може бути безсимптомний перебіг. Пацієнти можуть не надавати активних скарг, але при опитуванні можуть підтвердити, що відчувають оніміння або позитивні симптоми ДСПН.

Симптоми ДСПН варіюють в залежності від класу сенсорних волокон, що задіяні в хворобливому процесі. Найбільш поширені ранні симптоми викликаються залученням дрібних волокон і включають в себе біль і дизестезії (неприємні відчуття печіння) [18, 40-42]. Невропатичний біль може бути першим симптомом, який спонукає пацієнтів звернутися за медичною допомогою і присутній майже у чверті пацієнтів з ДСПН [43-45]. Характерно, що печіння, kindжальний біль, простріли, поколювання і пощипування, як варіанти парестезії, представлені в різних комбінаціях; погіршення відбувається, як правило, вночі. Невропатичний біль може супроводжуватися перебільшеною реакцією на больові подразники (гіпералгезії) і больовими відчуттями, що викликаються контактом, наприклад, зі шкарпетками, взуттям та постільною білизною (аллодинія). Невропатичний біль може призвести до змін у повсякденній діяльності, інвалідизації, появи

Таблиця 1

**Больові відчуття у пацієнтів із ДСПН**

Позитивні симптоми	Негативні симптоми
печіння kindжальний біль простріли поколювання пощипування гіпералгезія аллодинія	гіпестезія/анестезія гіпалгезія/аналгезія задерев'янілість оніміння

психосоціальних порушень, а також до зниження якості життя пацієнтів [46-48]. Прямий і непрямий економічний тягар, пов'язаний з невропатичної болем, є дуже істотним [49-51].

Залучення великих волокон в хворобливий процес ДСПН може спричинити оніміння, поколювання без болю і втрату захисного відчуття. Втрата захисного відчуття вказує на наявність ДСПН та виступає фактором ризику розвитку діабетичної виразки стопи. Пацієнти можуть також спочатку відмічати нечутливість, оніміння ноги через втрату великих волокон – відчуття «начебто в товстих шкарпетках». Ця втрата чутливості є своєрідним «подарунком болю», який дозволяє пацієнтам з підшовною нейропатичною виразкою наступати на уражене місце, що сприяє хронізації, часто ускладнюється інфекцією [25].

### Терапія болю при діабетичній невропатії

Розроблені Американською діабетичною асоціацією рекомендації щодо менеджменту болю у пацієнтів з діабетичною невропатією передбачають [1]:

- застосування прегабаліну або дулоксетину в якості терапії першої лінії у симптоматичному лікуванні невропатичного болю у хворих на цукровий діабет (рівень доказовості А);

- габапентин також може бути використаний в якості ефективної початкової терапії, з урахуванням соціально-економічного статусу пацієнта, супутніх захворювань, а також можливої взаємодії призначених ліків (рівень доказовості В);

- трициклічні антидепресанти (ТЦА) також ефективні при діабетичному невропатичного болю, але їх слід використовувати з обережністю, враховуючи підвищений ризик серйозних побічних ефектів (рівень доказовості В);

- з огляду на високі ризики виникнення станів залежності та інших ускладнень, використання опіоїдів, в тому числі тапентадолу або трамадолу, не рекомендується в якості першої або другої лінії терапії болю, пов'язаного з ДСПН (рівень доказовості Е).

Варто відмітити, що немає переконливих доказів щодо застосування глікемічного контролю або управління стилем життя для лікування невропатичного болю при діабеті або предіабеті [30, 52], що обмежує терапевтичну тактику тільки фармацевтичним втручанням.

На даний час прегабалін і дулоксетин схвалені

для лікування невропатичного болю у хворих на цукровий діабет Управлінням з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), Міністерством охорони здоров'я Канади і Європейським агентством з лікарських препаратів. Опіоїд тапентадол також має схвалення від регуляторних органів у США і Канаді, але доказів щодо його використання значно менше [53].

Додаткова інформація про титрування дози, побічні ефекти, безпеку та показники кількості пацієнтів, яких треба пролікувати, щоб отримати один випадок поліпшення (NNT), представлені в таблиці 2.

Прегабалін, структурний аналог  $\gamma$ -аміномасляної кислоти, є ефективним засобом для лікування невропатичного болю, пов'язаного з ДСПН. Цей препарат має вагому доказову базу досліджень щодо терапії цього хворобливого стану, причому більшість досліджень позитивні: редукція болю була відзначена в 30-50% випадків [53, 54]. Було відзначено дозозалежний ефект прегабаліну: доза 600 мг на добу виявилася більш ефективною в зменшенні болю в порівнянні з 300 мг на добу [55].

Прегабалін, на відміну від габапентину, має лінійну фармакокінетику в діапазоні терапевтичних доз 150-600 мг на добу [55]. Крім того, прегабалін забезпечує більш швидкий початок дії і вимагає мінімального титрування. Побічні ефекти можуть бути більш виразними у пацієнтів похилого віку [56], але вони можуть бути послаблені за рахунок нижчих стартових доз і більш поступового титрування.

За даними 7 рандомізованих подвійних сліпих досліджень і 3 метааналізів [55, 57, 58], у пацієнтів з больовою формою ДСПН прегабалін достовірно перевершував плацебо в фіксованих дозах 150, 300 і 600 мг на добу в два або три прийоми. Переваги прегабаліну в порівнянні з плацебо підтвердив і метааналіз з 9 досліджень за участю в цілому 2056 пацієнтів с ДСПН, виконаний Zhang і співавт. в 2015 році [59]. Неефективними щодо болю виявилися дози <150 мг на добу, хоча вони забезпечували поліпшення сну. Втім, оптимальна доза залишається предметом індивідуального підбору. Існують також дані про те, що на тлі використання високих доз прегабаліну (600 мг на добу в два прийоми) купірування болю відбувається раніше [55]. Отже, у деяких пацієнтів значущий ефект у зменшенні болю досягається застосуванням прегабаліну в дозі 150 мг на добу, інші пацієнти потребують титрації прегабаліну до 600 мг на добу з ретельним

Препарати для лікування болю, пов'язаного з ДСПН

Препарат	Доза		NNT для 30–50% поліпшення	Побічні ефекти
	Початкова	Ефективна		
<b>Антиконвульсанти</b>				
Прегабалін*	25–75 мг 1–3 рази на день	300–600 мг на день	3,3–8,3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сонливість</li> <li>• Запаморочення</li> <li>• Периферичні набряки</li> <li>• Головний біль</li> <li>• Атаксія</li> <li>• Втома</li> <li>• Сухість у роті</li> <li>• Збільшення маси тіла</li> </ul>
Габапентин	100–300 мг 1–3 рази на день	900–3600 мг на день	3,3–7,2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сонливість</li> <li>• Запаморочення</li> <li>• Атаксія</li> <li>• Втома</li> </ul>
<b>Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну</b>				
Дулоксетин*	20–30 мг на день	60–120 мг на день	3,8–11	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нудота</li> <li>• Сонливість</li> </ul>
Венлафаксин	37,5 мг на день	75–225 мг на день	5,2–8,4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Запаморочення</li> <li>• Запор</li> <li>• Диспепсія</li> <li>• Пронос</li> <li>• Сухість у роті</li> <li>• Анорексія</li> <li>• Головний біль</li> <li>• Діафорез</li> <li>• Безсоння</li> <li>• Втома</li> <li>• Зниження лібідо</li> </ul>
<b>Трициклічні антидепресанти</b>				
Амітриптилін	10–25 мг на день	25–100 мг на день	2,1–4,2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сухість у роті</li> <li>• Сонливість</li> <li>• Втома</li> <li>• Головний біль</li> <li>• Запаморочення</li> <li>• Безсоння</li> <li>• Ортостатична гіпотензія</li> <li>• Анорексія</li> <li>• Нудота</li> <li>• Затримка сечі</li> <li>• Запор</li> <li>• Затуманений зір</li> <li>• Мідріаз</li> <li>• Збільшення маси тіла</li> </ul>
Дезипрамін	10–25 мг на день	25–100 мг на день		
Нортриптилін	10–25 мг на день	25–100 мг на день		



Опіоїди				
Трамадол	50 мг 1–2 рази на день	200 мг на день	3,1–6,4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сонливість</li> <li>• Нудота</li> <li>• Блювання</li> <li>• Запор</li> <li>• Маячіння</li> <li>• Запаморочення</li> <li>• Головний біль</li> </ul>
Тапентадол*	Звичайний: 50–100 мг 4–6 разів на день. Подовженої дії: 50 мг 2 рази на день	Звичайний: 1-й день 700 мг; надалі 60 мг/день. Подовженої дії: 50 мг 2 рази на день	Немає даних	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сонливість</li> <li>• Нудота</li> <li>• Блювання</li> <li>• Запор</li> <li>• Запаморочення</li> </ul>

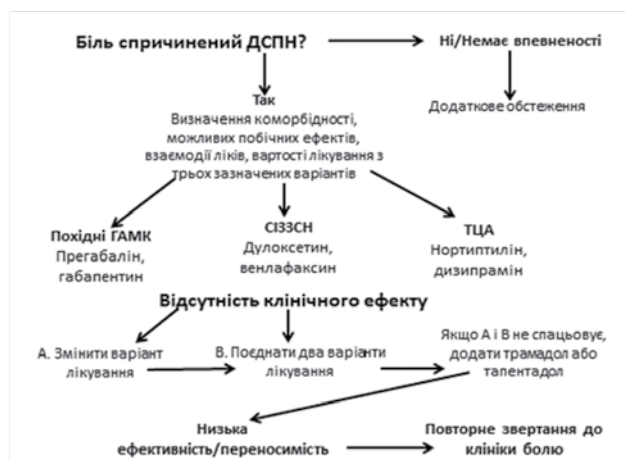
**Примітки:** \* – схвалені FDA.

моніторингом побічних ефектів.

У дослідженні Saldana і співавт. (2012) в умовах рутинної клінічної практики прегабалін призначали пацієнтам з ДСПН, які давали недостатню терапевтичну відповідь на лікування габапентином. У цих пацієнтів були досягнуті зменшення больових відчуттів, рівня дезадаптації, тривоги, депресії, а також поліпшення характеристик сну і якості життя хворих в цілому. Таким чином, незважаючи на схожість молекул і мішеней терапевтичної дії, прегабалін може бути ефективною альтернативою для лікування пацієнтів, у яких біль залишається рефрактерним до габапентину [60].

Комбінована терапія, включаючи комбінації з опіатами, може забезпечити ефективне лікування діабетичного невропатичного болю при більш низьких дозах [61, 62] (рис. 2).

Триває пошук варіантів комбінації прегабаліну з іншими препаратами для лікування ДСПН. У відкритому рандомізованому 12-тижневому дослідженні додавалось 750 мкг метилкобаламіну (вітаміну B12) і 100 мг α-ліпоєвої кислоти до прегабаліну в дозі 75 мг на добу, але така комбінація не сприяла підсиленню знеболюючого ефекту і не покращувала об'єктивні параметри функції уражених нервів у пацієнтів з ДСПН в порівнянні з монотерапією прегабаліном [63]. Проте в інших дослідженнях було продемонстровано, що деякі комбінації мають сприятливе співвідношення користі і ризику. У багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні пацієнтів з больовою формою ДСПН (n=804) пацієнти, що не дали терапевтичної відповіді на прегабалін в дозі 300 мг на добу або



**Рис.2.** Алгоритм лікування болю, спричиненого ДСПН.

дулоксетин в дозі 60 мг на добу, були рандомізовані для отримання комбінованої терапії прегабаліном / дулоксетином (300/60 мг на добу) або монотерапії цими препаратами в більш високих дозах (600 і 120 мг на добу відповідно). Не дивлячись на те, що по первинній кінцевій точці групи не розрізнялися, все вторинні кінцеві точки були краще в групі комбінованої терапії за співставного профіля безпеки [61].

Рекомендації Американської діабетичної асоціації щодо менеджменту психосоціальних факторів у пацієнтів з больовою формою діабетичної невропатії передбачають [1]:

- застосування прегабаліну, дулоксетину і габапентину для поліпшення якості життя у пацієнтів з невропатической болем (рівень доказовості C);
- оцінку впливу ДСПН на якість життя для поліпшення прихильності до лікування і терапевтичної

відповіді на лікування невропатичного болю (рівень доказовості E).

Оцінка впливу на ДСПН на якість життя пацієнта є компонентом догляду за пацієнтом і може відігравати важливу роль в дотриманні режиму лікування і відповіді на терапію у пацієнтів з невропатичним болем [64]. Деякі дослідження повідомляють про поліпшення якості життя у осіб з больовою формою ДСПН, які отримували дулоксетин [64], прегабалін [65] і габапентин [66, 67]. Лонгітудинальне дослідження показало, що ДСПН є фактором ризику розвитку депресії і найсильнішою ознакою, пов'язаною з депресією, була хиткість. Біль при ДСПН може також призвести до виникнення симптомів тривоги [68]. Для оцінки якості життя пацієнтів з ДСПН можуть використовуватися такі інструменти як шкала якості життя при неврологічних розладах Neuro-QoL (Quality of Life in Neurological Disorders) [69] і Норфолк шкала якості життя при діабетичній невропатії QOL-DN (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy) [70].

### ВИСНОВКИ

1. Діабетична симетрична периферична невропатія (ДСПН) є найпоширенішою клінічною формою діабетичних невропатій. На неї страждає щонайменше 20% пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу після 20 років тривалості захворювання. ДСПН може бути присутньою принаймні у 10-15% уперше виявлених хворих на цукровий діабет 2 типу, а у хворих із тривалістю захворювання >10 років імовірність виявити ДСПН збільшується до 50%.

2. Невропатичний біль може бути першим симптомом, який спонукає пацієнтів звернутися по медичну допомогу і присутній майже у чверті пацієнтів з ДСПН. Проте за відсутності виразних больових скарг виявлення інших позитивних і негативних феноменів невропатії потребує уважного розпитування та огляду хворого. У разі ж залучення в патологічний процес великих сенсорних волокон ДСПН може спричинити оніміння і втрату захисного відчуття, що виступає фактором ризику розвитку діабетичної виразки стопи та ампутацій нижніх кінцівок.

3. У той час як контроль глікемії ефективно попереджає розвиток невропатії у хворих на діабет 1 типу, цей ефект виражений значно меншою мірою при діабеті 2 типу. У хворих на діабет 2 типу невропатія зазвичай розвивається протягом багатьох років, залишаючись не діагностованою, тому розробка профілактичних втручань є вкрай

важким завданням.

4. Згідно сучасних рекомендацій профільних європейських та американських товариств медикаментозною терапією першої лінії для симптоматичного лікування невропатичного болю у хворих на цукровий діабет є антиконвульсанти-габапентиноїди (габапентин, прегабалін), трициклічні антидепресанти та препарати групи інгібіторів зворотного захоплення серотоніна і норадреналіна (дулоксетин, венлафаксин). З них найвищий рівень доказовості А мають прегабалін та дулоксетин. Режимми комбінованої терапії невропатичного болю вивчені не достатньо, тому доцільно розпочинати лікування з монотерапії одним із препаратів першої лінії до досягнення терапевтичної дози.

### ЛІТЕРАТУРА REFERENCES

1. *Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):136-154.*
2. *Lezhenko HO. Diabetychna neiropatiia: pohliad na problemu ta mozhlyvi shliakhy yiyi rozviazannia [Diabetic neuropathy: view on the problem and possible approaches to solution]. Dyt. Likar. 2009;1:42-54. [Ukrainian].*
3. *Dyck PJB, Dyck PJ. Diabetic neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. Diabetic neuropathy. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 255-278.*
4. *Duby JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. Am J Health Syst Pharm. 2004 Jan 15;61(2):160-173.*
5. *Ziegler D. Painful diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2009 Nov; 32(Suppl 2): S414-S419.*
6. *Tesfaye S, Kempler P. Painful diabetic neuropathy. Diabetologia. 2005 May;48(5):805-807.*
7. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993 Sep 30;329(14):977-986.*
8. *Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. Ann Neurol. 1995 Dec;38(6):869-880.*

9. Linn T, Ortac K, Laube H, Federlin K. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism*. 1996 Dec;45(12):1508-1513.
10. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012 Jun;11(6):521-534.
11. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010 Aug 7;376(9739):419-430.
12. Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* (2014) 14: 528. doi:10.1007/s11892-014-0528-7.
13. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, and for the DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014 Jan; 37(1):31-38.
14. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):383-393.
15. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002 Feb 7;346(6):393-403.
16. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2006 Jul-Aug;20(4):216-223.
17. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, et al. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014 Oct;1(10):844-849.
18. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Aug;14(8):473.
19. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, Feldman EL, Litchy WJ, O'Brien PC, Russell JW; Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):620-628.
20. Biessels GJ, Bril V, Calcutt NA, et al. Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the diabetic neuropathy study group of the EASD (Neurodiab). *J Peripher Nerv Syst*. 2014 Jun;19(2):77-87.
21. O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, Feldman EL. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: a new therapeutic target. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Aug 1;21(4):621-633.
22. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol*. 2011 Sep 13;7(10):573-583.
23. Zenker J, Ziegler D, Chrast R. Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends Neurosci*. 2013 Aug;36(8):439-449.
24. Boulton AJ, Valensi P, Tesfaye S. International Neuropathy Workshop of 2009: Introduction to the final reports. *Diabetes/metabolism research and reviews*. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Oct;27(7):617-619.
25. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005 Apr;28(4):956-962.
26. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993 Feb;36(2):150-154.
27. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):837-853.
28. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, Albert S, Althouse AD, Escobedo J, Green J, Palumbo P, Perkins BA, Whitehouse F, Jones TL; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3208-3215.
29. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy



- Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010 Oct;33(10):2285-2293.
30. *Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al.* Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1294-1299.
  31. *Sosenko JM, Gadia MT, Fournier AM, et al.* Body stature as a risk factor for diabetic sensory neuropathy. *Am J Med*. 1986 Jun;80(6):1031-1034.
  32. *Clair C, Cohen MJ, Eichler F, Selby KJ, Rigotti NA.* The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2015 Aug;30(8):1193-1203.
  33. *Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH;* EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27;352(4):341-350.
  34. *Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al.* Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab*. 2009 Jun;35(3):206-213.
  35. *Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB.* Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*. 2001 Aug;24(8):1448-1453.
  36. *Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, et al.* Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2014 Sep;37(9):2643-2646.
  37. *Bongaerts BW, Rathmann W, Heier M, et al.* Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1141-1146.
  38. *Im S, Kim SR, Park JH, Kim YS, Park GY.* Assessment of the medial dorsal cutaneous, dorsal sural, and medial plantar nerves in impaired glucose tolerance and diabetic patients with normal sural and superficial peroneal nerve responses. *Diabetes Care*. 2012 Apr;35(4):834-839.
  39. *Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A;* KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):464-469.
  40. *Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, Schwartz AV, Vinik AI, Feldman EL, Strotmeyer ES;* Health ABC Study. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):801-807.
  41. *Baron R, Tölle TR, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R.* A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*. 2009 Nov;146(1-2):34-40.
  42. *Freeman R, Baron R, Bouhassira D, Cabrera J, Emir B.* Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain*. 2014 Feb;155(2):367-376.
  43. *Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, et al.* Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med*. 2004 Sep;21(9):976-982.
  44. *Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A.* The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jul;29(7):1518-1522.
  45. *Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A;* KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med*. 2009 Mar;10(2):393-400.
  46. *Vileikyte L, Leventhal H, Gonzalez JS, et al.* Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care*. 2005 Oct;28(10):2378-2383.
  47. *Vileikyte L, Rubin RR, Leventhal H.* Psychological aspects of diabetic neuropathic foot complications: an overview. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 May-Jun;20 Suppl 1:S13-18.
  48. *Vinik E, Silva MP, Vinik AI.* Measuring the relationship of quality of life and health status, including tumor burden, symptoms, and biochemical measures in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011 Mar;40(1):97-109.
  49. *Hogan P, Dall T, Nikolov P;* American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):917-932.
  50. *O'Brien JA, Patrick AR, Caro J.* Estimates of direct medical costs for microvascular and macrovascular complications resulting from type 2 diabetes mellitus in the United States in 2000. *Clin Ther*. 2003 Mar;25(3):1017-1038.
  51. *O'Connor AB, Dworkin RH.* Treatment of neuropathic

- pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med.* 2009 Oct;122(10 Suppl):S22-32.
52. Oyibo SO, Prasad YD, Jackson NJ, Jude EB, Boulton AJ. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med.* 2002 Oct;19(10):870-873.
  53. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;14(2):162-173.
  54. Griebeler ML, Tsapas A, Brito JP, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: an umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis (Protocol). *Systematic Reviews.* 2012;1:61. DOI: 10.1186/2046-4053-1-61
  55. Freeman R, Durso-DeCruz E, Emir B. Efficacy, Safety, and Tolerability of Pregabalin Treatment for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care.* 2008 Jul;31(7):1448-1454.
  56. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Galer BS. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain.* 2007;8(2):118-126.
  57. Hurley R, Lesley M, Adams M, Brummett C and Wu C. Pregabalin as a treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: a metaanalysis. *Reg Anesth Pain Med.* 2008;33:389-394.
  58. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol.* 2009 Feb 10;9:6.
  59. Zhang SS, Wu Z, Zhang LC, Zhang Z, Chen RP, Huang YH, Chen H. Efficacy and safety of pregabalin for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015 Feb;59(2):147-159.
  60. Saldana M, Perez C, Navarro A, Masramon X and Rejas J. Pain alleviation and patient-reported health outcomes following switching to pregabalin in individuals with gabapentin-refractory neuropathic pain in routine medical practice. *Clin Drug Investig.* 2012;32:401-412.
  61. 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 Dec;154(12):2616-25.
  62. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jul 11;(7):CD008943.
  63. Vasudevan D, Naik MM, Mukaddam QI. Efficacy and safety of methylcobalamin, alpha lipoic acid and pregabalin combination versus pregabalin monotherapy in improving pain and nerve conduction velocity in type 2 diabetes associated impaired peripheral neuropathic condition. [MAINTAIN]: Results of a pilot study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014 Jan;17(1):19-24.
  64. Vileikyte L, Gonzalez JS. Recognition and management of psychosocial issues in diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:195-209.
  65. Vinik A, Emir B, Cheung R, Whalen E. Relationship between pain relief and improvements in patient function/quality of life in patients with painful diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia treated with pregabalin. *Clin Ther.* 2013 May;35(5):612-23.
  66. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998 Dec 2;280(21):1831-1836.
  67. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med.* 2005 Mar 31;352(13):1324-1334.
  68. Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS, et al. Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. *Diabetologia.* 2009 Jul;52(7):1265-73.
  69. Vileikyte L, Peyrot M, Bundy C, et al. The development and validation of a neuropathy-and foot ulcer-specific quality of life instrument. *Diabetes Care.* 2003 Sep;26(9):2549-55.
  70. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, et al. The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther.* 2005 Jun;7(3):497-508.

## РЕЗЮМЕ

### Больова форма діабетичної невротії та її лікування прегабаліном

**О.О. Хаустова**

Огляд присвячено проблемі больової діабетичної невротії, розглянуто її поширеність серед хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів, досягнення у вивченні етіопатогенезу, наявні в даний час можливості лікування. Найпоширенішою клінічною

формою діабетичної невропатії є симетрична периферична невропатія (ДСПН), яка вражає близько 20% хворих на цукровий діабет 1 типу за тривалості захворювання 20 років та до 50% пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу після 10 років прогресування захворювання. На даний час єдині доступні підходи до лікування ДСПН – це покращення контролю глікемії та терапія болю. Встановлено високі рівні доказів на підтримку застосування деяких антиконвульсантів (прегабалін, габапентин) та антидепресантів (дулоксетин, венлафаксин, амітриптилін) для лікування невропатичного болю. Комбінована терапія болю вивчена не достатньо, тому наразі керівництва рекомендують розпочинати лікування з монотерапії одним із препаратів першої лінії, титруючи його до досягнення терапевтичної дози за умови доброї переносимості.

**Ключові слова:** діабетична невропатія, невропатичний біль, профілактика, терапія, прегабалін.

#### РЕЗЮМЕ

#### **Болевая форма диабетической невропатии и ее лечение прегабалином**

**Е.А. Хаустова**

Обзор посвящен проблеме болевой диабетической невропатии, рассмотрены ее распространенность среди пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, достижения в изучении этиопатогеза, доступные в настоящее время подходы к лечению. Самой распространенной клинической формой диабетической невропатии является симметричная периферическая невропатия (ДСПН), которая поражает около 20% больных сахарным диабетом 1 типа при длительности заболевания 20 лет и до 50% пациентов с сахарным диабетом 2 типа после 10 лет прогрессирования заболевания. В настоящее время единственные доступные подходы к лечению ДСПН – это улучшение контроля гликемии и терапия боли. Установлены высокие уровни

доказательств в поддержку применения некоторых антиконвульсантов (прегабалин, габапентин) и антидепрессантов (дулоксетин, венлафаксин, амитриптилин) для лечения невропатической боли. Комбинированная терапия боли изучена не достаточно, поэтому в действующих руководствах рекомендуется начинать лечение с монотерапии одним из препаратов первой линии, титруя его до достижения терапевтической дозы при условии хорошей переносимости.

**Ключевые слова:** диабетическая невропатия, невропатическая боль, профилактика, терапия, прегабалин.

#### SUMMARY

#### **Painful diabetic neuropathy and its treatment by pregabalin** **Khaustova OO**

This review concerns the problem of painful diabetic neuropathy and describes its prevalence among people with type 1 and type 2 diabetes mellitus, advances in study of pathogenesis, currently available treatment options. The most common clinical form of diabetic neuropathy is a symmetric peripheral neuropathy (DSPN), which affects about 20% of type 1 DM sufferers with 20-year experience and up to 50% of type 2 DM patients after 10 years of disease progression. Currently, the only treatments available to patients with diabetic DSPN are improved glucose control and pain management. High levels of evidence support the use of certain anticonvulsants (pregabalin, gabapentine) and antidepressants (duloxetine, venlafaxine, amitriptyline) for neuropathic pain management. Combinations in pain treatment are not sufficiently studied, thus current guidelines recommend to start with monotherapy by one of first-line drugs through titration to therapeutic dose providing good tolerability.

**Key words:** diabetic neuropathy, neuropathic pain, prophylaxis, therapy, pregabalin.