

ся оригинальной структурой таблетки. Всасывание метформина из таблетки с пролонгированным высвобождением более медленное и длительное по сравнению с обычной формой, что позволяет избежать появления НЯ со стороны ЖКТ и может приводить к лучшей переносимости препарата и способствовать улучшению приверженности пациентов терапии метформином.

Заключение

Метформин является старейшим, испытанным и наиболее востребованным препаратом при лечении СД 2 на всех этапах терапии. Ежегодно его получают более 100 млн пациентов. Вместе с тем его молекулярные механизмы действия все еще изучаются. Метформин, как и ранее применявшийся фенформин, относится к числу активаторов аденозинмонофосфаткиназы. Этот фермент входит в число ключевых регуляторов клеточного метаболизма и энергетики. Эффекты метформина: антионкогенный [22–24], кардиопротективный, улучшение липидного метаболизма и митохондриальной функции в печени – во многом определяются активацией аденозинмонофосфатзависимой протеинкиназы [25]. Таким образом, метформин должен потенциально улучшать кардиоваскулярные исходы у пациентов с риском развития ишемической болезни сердца, даже если пациент не страдает СД 2. Некоторые авторы свидетельствуют, что длительный прием метформина лицами старше 55 лет снижает риск нарушения когнитивных функций [26].

На повестке дня – таргетное применение метформина. В ряде исследований показана зависимость ответа на терапию метформином от ассоциации с генами, определяющими его фармакодинамику [27–29].

Литература

1. IDF Global Guideline For Managing Older People with Type 2 Diabetes, 2013.
2. Yasuda N et al. *Biochem Biophys Ref Commun* 2002; 298: 779–84.
3. Hinke S et al. *Biochem Biophys Ref Commun* 2002; 291: 1302–8.
4. Migoya E et al. Presented at EASD 2007; abstract 0111.
5. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 (6): 393–403.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–65.
7. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabetes Care* 1993; 16 (4): 621–9.

8. Patane G, Piro S, Rabuazzo AM et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2000; 49 (5): 735–40.
9. Papanas N. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1–8.
10. ADA Standards of Medical Care. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 1): S11–S61.
11. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: «double diabetes» in the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes Care* 2007; 30 (3): 707–12.
12. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26 (1): 138–43.
13. Abdelghaffar S, Attia A. Metformin added to insulin therapy for type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2 (1): CD006691.
14. Scarpello JHB. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *Br J Vasc Dis* 2001; 1: 28–36.
15. Paes AHP, Bakker A, Soe-Agnie S-J. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512–7.
16. Timmins P, Donabue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 721–9.
17. Schwartz S, Fonseca V, Berner B et al. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (4): 759–64.
18. Fujioka K, Brazg RL, Raz I et al. Efficacy, dose-response relationship and safety of once-daily extended release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 28–39.
19. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 103: 491–7.
20. Houlett H, Davidson J. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4: 273–7.
21. Fujioka K, Joyal S, Bruce S. Type 2 diabetes patients switched from immediate-release metformin bid to an extended-release qd formulation in a randomized, controlled trial maintain comparable glycaemic control. *Clin Ther* 2003; 25: 515–29.
22. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620–25.
23. Evans JMM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–5.
24. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLOS one* 2012; 7: e33411.
25. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia* 2013; 56: 1898–906.
26. Ng TP, Feng L, Yap KB et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis* 2014.
27. Shu Y, Brown C, Castro RA et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 273–80.
28. Christensen MMH, Brasch-Andersen C, Green H et al. The pharmacogenetics of metformin and its impact on plasma metformin steady-state levels and glycosylated hemoglobin A_{1c}. *Pharmacogenetics and Genomics* 2011; 21: 837–50.
29. Semiz S, Dujic T, Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. *Biochem Med* 2013; 23 (2): 154–71.

Место прегабалина в лечении болевых форм диабетической полинейропатии

В.Б.Бреговский

ФГБУ Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург;
Территориальный диабетологический центр СПб ГБУЗ ГКДЦ №1

Введение

В последние годы одной из самых обсуждаемых тем среди специалистов, имеющих отношение к лечению сахарного диабета и его осложнений, является тактика лечения диабетической полинейропатии (ДПН) и, в частности, ее болевых форм (БФДПН). С момента выхода «Алгоритмов специализированной медицинской по-

мощи больным сахарным диабетом» в 2011 г., в которых была полностью отвергнута патогенетическая терапия ДПН и регламентировалось только лечение нейропатической боли, не утихают споры о месте так называемой симптоматической терапии в лечении БФДПН. В новом, 6-м издании алгоритмов данный подход был подтвержден [1, 2]. Отметим, что в отечественных алгорит-

мах препараты для лечения БФДПН представлены в виде таблицы, однако порядок выбора конкретной группы препаратов не указывается, т.е. фактически алгоритм как последовательность действий не представлен, так как имеется в виду, что все перечисленные в таблице средства являются препаратами выбора и имеют достаточную доказательную базу (табл. 1).

Между тем это не совсем так. Обратимся к некоторым соглашениям по этому вопросу, опубликованным ранее. Так, согласно совместному докладу Американской академии неврологии, Американской ассоциации нейромышечной и электродиагностической медицины и Американской академии физической медицины и реабилитации препаратом выбора для лечения нейропатической боли при БФДПН является прегабалин, а список первых 10 рекомендуемых препаратов, расположенных сверху вниз в порядке убывания эффекта и доказательной базы, выглядит несколько иначе (табл. 2). К заведомо неэффективным отнесены некоторые антиконвульсанты, а также некоторые виды физиотерапии [3].

В Международном соглашении по диагностике и лечению БФДПН, опубликованном Торонтской экспертной группой (2011 г.), приведен более гибкий алгоритм, в котором препаратами 1-й линии признаны не только антиконвульсанты нового поколения, но и антидепрессанты [4]. Предлагается начинать терапию с одного из них, а при неэффективности заменять на другой, либо комбинировать, либо заменять на опиаты (см. рисунок). Следует отметить, что в обоих зарубежных соглашениях местная терапия рассматривается в основном в дискуссионном плане. Это связано не только с тем, что местное применение пластырей (с лидокаином или капсаицином) или мазей (на основе перца чили) значительно уступает по анальгезирующей способности таблетированным средствам. Применение этих средств ограничивается еще и местнораздражающим действием препаратов на основе перца, а также диффузным характером болевого нейропатического синдрома при полиневритическом типе поражения, что делает на практике малоприменимыми пластыри с лидокаином. Тем не менее упоминание об этих средствах в отечественных алгоритмах представляется целесообразным в связи с возможностью их использования у ряда больных с противопоказаниями к антиконвульсантам и антидепрессан-

там, полипрагмазией, а также у тех больных, которые предпочитают наружное лечение.

Таким образом, во всех трех указанных руководствах фактически обсуждаются три группы препаратов, из которых прегабалин является препаратом 1-й линии. Обсуждая место антиконвульсантов и, в частности, прегабалина, в лечении болевой ДПН, целесообразно остановиться на некоторых вопросах более подробно.

Действительно ли антиконвульсанты и антидепрессанты являются эквивалентными при выборе стартовой терапии?

Традиционно при выборе приоритетного препарата принято опираться на показатель числа больных, которых необходимо пролечить, чтобы получить эффект у одного больного (number need to treat – NNT). Данный показатель рассчитывается при анализе клинических исследований и сильно зависит от характеристик исследованной выборки и от плацебо-эффекта, поэтому он подвержен большим колебаниям. В качестве примера можно привести величину показателя для основных препаратов для лечения БФДПН в двух крупных обзорах (табл. 3).

Из этих данных видно, что эффективность не только значительно колеблется, но и в среднем не очень сильно отличается, так как в условиях реальной клинической практики врач не определит различие в показателе NNT на 0,3 у конкретного больного. Близкая эффективность лучших препаратов разных групп показана и в сравнительных исследованиях [7]. Значит ли это, что все упомянутые средства равноценны? По-видимому, нет, и причина этого – в особенностях побочных действий препарата и клинической картины БФДПН.

Побочные эффекты и выбор препарата

Известно, что трициклические антидепрессанты имеют много серьезных побочных эффектов, наиболее опасных у пожилых лиц, поэтому, несмотря на дешевизну, они вряд ли могут быть препаратом выбора при типичной хронической форме ДПН [5, 6]. Выраженный ортостатический эффект трициклических антидепрессантов также ограничивает их применение при острой болевой форме (болезни малых волокон).

Спектр побочных действий антиконвульсантов и дулоксетина достаточно хорошо известен, однако

Таблица 1. Лечение БФДПН [2]

Класс препаратов	Механизм действия	Препараты (средняя терапевтическая доза)
Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Высокоспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	Дулоксетин (60 мг/сут)
Трициклические антидепрессанты	Ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	Амитриптилин (25–150 мг/сут)
Противосудорожные средства	Модулирование электрического потенциала кальциевых каналов	Прегабалин (150–600 мг/сут) Габапентин (300–3600 мг/сут) Карбамазепин (200–800 мг/сут)*
Опиаты	Блокада μ -опиоидных рецепторов	Трамадол (100–400 мг/сут)
Препараты местного действия	Местнораздражающее Местнообезболивающее	Капсаицин Лидокаин

*Карбамазепин действует на натриевые, а не на кальциевые каналы. (Прим. авт.).

Таблица 2. Рекомендации Американской академии неврологии, 2011 г., с изменениями [3].

Уровень доказательности	Рекомендуются (суточная доза)	Не рекомендуются
Уровень А	Прегабалин (300–600 мг)	Окскарбазепин
Уровень В	Габапентин (900–3600 мг)	Ламотриджин
	Дулоксетин (60–120 мг)	Лакосамид
	Амитриптилин (25–100 мг)	Клонидин
	Венлафаксин (75–225 мг)	Пентоксифиллин
	Вальпроат натрия (500–1200 мг)	Мексилетин
	Наркотические анальгетики (например, трамадол до 200 мг)	Магнитотерапия, лазеротерапия



частота и выраженность значительно колеблются. В целом, побочные эффекты, препятствующие лечению, у этих групп препаратов встречаются реже, чем у трициклических антидепрессантов. В то же время прегабалин в сравнении с дулоксетином переносится лучше, что отражается, в частности, в большей частоте отмены дулоксетина: так в исследовании R.Tanenberг и соавт. (2011 г.) частота отмены дулоксетина составила 19,6% при 10,4% у прегабалина [8]. Следует принимать во внимание, что ущерб от значимого для больного побочного эффекта выражается не только во влиянии этого события на оценку эффективности лечения больным и в отмене препарата, но и нередко к дополнительной терапии самих побочных явлений. Это не только само по себе усугубляет состояние больного, но и приводит к удорожанию лечения [9].

Вопрос о сравнении габапентина и прегабалина достаточно хорошо изучен. Так, в работе С.Тотн показано, что интенсивность нейропатической боли при БФДПН уменьшается при переходе с габапентина на прегабалин вне зависимости от того, был эффект на габапентине или нет, что связано с более выгодным фармакологическим действием прегабалина [10]. С практической точки зрения важно также помнить и о том, что прегабалин можно применять 2 раза в день, что увеличивает комплаентность больного, а также уменьшает частоту повторных визитов для титрации дозы, что делает данный препарат более привлекательным для больного и врача. Определенный интерес представляет и примененный этим же автором способ одномоментного перехода с габапентина на прегабалин, когда больной вечером принимает обычную дозу габапентина, а на следующее утро начинает прием прегабалина в соотношении 30%/70% или 50%/50% (утро/вечер) в зависимости от дозы, так как капсула прегабалина не делится. Кроме того, на практике может оказаться полезной и приведенная авторами таблица ожидаемых доз прегабалина в зависимости от дозы габапентина, которую больной получал ранее (табл. 4).

Большую практическую ценность имеют данные о побочных явлениях, проанализированные в этой же работе. Авторами показано, что если у пациента, получающего габапентин, были побочные явления и эффект препарата был неудовлетворителен, то замена на прегабалин с большой вероятностью будет сопровождаться теми же побочными эффектами. По-видимому, с учетом весьма близкого механизма действия при появлении побочных явлений, несовместимых с продолжением приема препарата этой группы, не стоит переходить на «родственный» препарат, и следует планировать замену на антидепрессант или антиконвульсант, действующий на Na-каналы (карбамазепин).

Таблица 3. Показатель NNT для основных препаратов, применяемых для лечения БФДПН [5, 6]

Препарат	Суточная доза, мг	NNT	
		Shakher&Stevens	Vinik&Caselini
Амитриптилин	25–150	2,4 (2,0–3,0)	1,5–3,5
Габапентин	900–1800	3,7 (2,4–8,3)	2,9–4,3
Прегабалин	150–600	3,3 (2,3–5,9)	2,9–4,3
Карбамазепин	200–400	3,3 (2,0–9,4)	2,1–3,2
Дулоксетин	60–120	4,0 (3,0–9,0)	5,7–5,8
Трамадол	50–400	3,4 (2,3–6,4)	2,6–3,9

Таблица 4. Ориентировочная доза прегабалина при переходе с габапентина [10]

Исходная доза габапентина, мг/сут	Доза прегабалина, мг/сут в 2 приема
До 900	150
900–1500	225
1500–2100	300
2100–2700	450
Более 2700	600

Особенности клинической картины БФДПН

Современная классификация выделяет две формы болевой ДПН: типичная (хроническая болевая) и атипичная («инсулиновый неврит») [4]. Первая характеризуется волнообразным течением и умеренной интенсивностью боли и большой ее вариабельностью. Высокая интенсивность симптомов связана, как правило, с декомпенсацией углеводного обмена и является транзиторной. Вторая проявляется тяжелейшим болевым синдромом, типичным для болезни «малых» волокон, анорексией, бессонницей и депрессией. Примечательно, что обсуждаемые выше руководящие документы не структурируют лечение в зависимости от формы ДПН, и это представляется некорректным. Разная клиническая картина требует дифференцированного лечения.

По-видимому, стартовая терапия при атипичной форме с учетом депрессии должна проводиться антидепрессантами, а с учетом ортостатической гипотонии, при которой трициклические антидепрессанты противопоказаны, препаратом выбора является дулоксетин. Выбор этого препарата в данной ситуации оправдан и тем, что на фоне тяжелого болевого нейропатического синдрома значимость побочных явлений (в первую очередь – тошнота, рвота) будет меньше и переносимость препарата выше. При применении дулоксетина в качестве первого препарата при хронической болевой форме с невыраженным или среднетяжелым болевым синдромом без явных симптомов централизации боли можно ожидать преобладания значимости побочных эффектов над самим заболеванием. При этой форме полинейропатии преимущество следует отдать антиконвульсантам, именно в силу их лучшей переносимости. С другой стороны, в случае очевидной для врача депрессивной ситуации и высокой интенсивности нейропатической боли можно начать лечение с дулоксетина.

При выборе антиконвульсантов следует прежде всего думать о приверженности лечению. В этом плане прегабалин имеет явное преимущество перед габапентином: более быстрая титрация дозы, меньшее число таблеток, менее частые визиты, двукратный прием.

Всегда ли пациент с болевой формой полинейропатии нуждается в фармакотерапии нейропатической боли?

Очевидно, что применение «симптоматических» средств лечения БФДПН требует многих условий, знаний и опыта. На практике оказывается, что эти препараты назначаются далеко не во всех случаях, при этом за рубежом явное предпочтение традиционно отдает-

ся нестероидным противовоспалительным препаратами [11–13]. В России, напротив, преобладает назначение средств патогенетического действия, а в случае применения антиконвульсантов их дозы не достигают 50% от среднетерапевтической [14]. Причины столь редкого применения этих препаратов на практике многообразны и, к сожалению, систематически не изучались. Однако, опираясь на свой опыт, можно привести ряд объяснений. Первое – врачебная инертность и недостаток знаний и практики применения. Второе – необходимость динамического наблюдения за пациентом, которому назначен препарат, для чего нередко нет ни времени, ни условий. Третье – рецептурный отпуск этих лекарственных средств и их стоимость. Наконец, четвертое – комплекс негативных факторов, связанных с самим пациентом, в частности, уверенность в том, что поможет только капельница, неготовность лечиться длительно, а не коротким курсом лечения (который, по негласному соглашению общества, принят за 2 мес, вне зависимости от назначенного препарата). Несомненно, огромным препятствием является и предрассудок о быстром формировании зависимости от антидепрессанта или антиконвульсанта. Кроме того, нельзя исключить, что ряд больных не имеют того уровня интенсивности болей, который требует лечения, однако настаивают на высокой его интенсивности ввиду специфического ролевого отношения к себе и своему заболеванию (желание показаться больным перед врачом). Назначение антиконвульсантов или антидепрессантов у таких пациентов противоречит их представлениям о правильном лечении и часто сопровождается игнорированием назначений, так как необходимость анализировать свои ощущения, а также активно участвовать вместе с врачом в процессе лечения представляют для больного большие затруднения, чем причиняемые полинейропатией неприятные ощущения, которых, может быть, на данное время и нет...

По-видимому, далеко не во всех случаях БФДПН требуют лечение нейропатической боли, особенно при типичной (хронической) форме, которая отличается волнообразностью симптомов и в целом невысокой их интенсивностью. Так, по данным О.Е.Хуторной и соавт. (2013 г.), при хронической форме ДПН, по оценке, произведенной по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на день перед осмотром, почти у 1/3 пациентов болевой синдром отсутствовал, у 12,3% был слабым, 15,6% пациентов охарактеризовали боль как сильную и 40,6% – как умеренную [15].

Таким образом, у многих больных с типичной БФДПН на момент осмотра показаний к терапии такими препаратами, как антиконвульсанты и антидепрессанты, нет. Приоритетом лечения для этих пациентов является достижение компенсации углеводного обмена и стабилизация уровня гликемии, так как показано, что интенсивность и частота нейропатической боли ассоциированы с гипергликемией *per se* и с величиной колебаний гликемии [16]. В этом случае могут быть полезны местные средства. Поэтому, принимая решение о назначении симптоматических препаратов, необходимо учитывать следующие условия:

1. Симптомы достаточно интенсивны, чтобы негативно влиять на повседневную жизнь пациента и, главное, на качество сна. Для оценки интенсивности и характера боли применяются специализированные опросники-шкалы, однако на практике можно пользоваться ВАШ. При интенсивности по ВАШ менее 40 мм (4 балла) назначение антиконвульсантов или антидепрессантов в большинстве случаев не показано.

2. Симптоматика отмечается не менее 3 дней в неделю. При более редко возникающих симптомах они реже воспринимаются как значимые для больного. Кроме того, в этом случае сложно оценить динамику изменений ощущений на терапии.

Таблица 5. Выбор терапии в зависимости от характера БФДПН

Формы полинейропатии	Препарат	Дозы, мг
Хроническая болевая форма с умеренной симптоматикой	Прегабалин	25–600
	Габапентин	300–3200
	Карбамазепин	60–120
	Дулоксетин	200–800
Хроническая болевая форма с выраженной симптоматикой, в особенности с нарушениями сна и аллодинией	Прегабалин	25–600
	Габапентин	300–3200
	Дулоксетин	60–120
	Венлафаксин	37,5–225
	Амитриптилин	12,5–75
	Карбамазепин	200–800
Комбинация	?	
Острая болевая форма (инсулиновый неврит)	Дулоксетин	60–120
	Прегабалин	25–600
	Габапентин	300–3200
	Венлафаксин	37,5–225
	Карбамазепин	200–800
	Амитриптилин	12,5–75
	Трамадол	50–200
Комбинация	?	

3. Отсутствие противопоказаний к выбранному препарату и наличие возможности его применения (оценка сопутствующей терапии, вождение автотранспорта, домашняя обстановка, характер работы).

4. Наличие возможности у пациента принимать препарат длительно.

Можно ли комбинировать препараты разных групп?

Нередко нейропатическая боль является резистентной к монотерапии, поэтому вопрос о сочетаниях препаратов разных групп неоднократно изучался [17]. С учетом практической невозможности применения опиатов на территории Российской Федерации (кроме трамадола) для практикующих врачей имеет значение в основном вопрос о сочетании антиконвульсантов и антидепрессантов. Опубликованы данные нескольких исследований, посвященных оценке сочетаний этих лекарственных средств [8, 18–20]. Самым заметным за последние годы стало исследование COMBO-DN. В нем было показано, что сочетание дулоксетина и прегабалина в половинной дозе каждый (60 мг дулоксетина и 300 мг прегабалина) не сопровождается значимым увеличением частоты побочных эффектов, в то же время ответ на комбинированную терапию не превышал эффекта на максимальной дозе каждого по отдельности [20]. Отметим, что эффект сочетания также не превышает эффект монотерапии, но позволяет хотя бы у части лиц, не ответивших на монотерапию, получить клинически значимое снижение интенсивности боли.

Существуют ли предикторы эффективности лечения БФДПН, и в случае эффекта какова должна быть длительность приема?

С практической точки зрения вопрос о предикторах эффективности будущей терапии БФДПН является весьма важным. В силу малой изученности патогенеза этой патологии и механизмов формирования нейропатической боли при диабете данные литературы на этот счет скудны, несмотря на подробный анализ множества исследований и оценку клинического опыта.

Первая крупная работа, посвященная изучению предикторов ответа на прегабалин, была предпринята по результатам ранних клинических исследований этого препарата. Авторы не сумели выявить какие-либо параметры, определяющие эффект препарата [21]. Однако с увеличением числа пролеченных больных в отноше-

нии прегабалина появились важные для клинициста сведения. Так, в работе A.Vinik и соавт. на основании анализа данных 16 крупных исследований был сделан вывод о том, что наибольшая эффективность прегабалина в отношении интенсивности нейропатической боли была отмечена при исходном наличии нарушений сна [22]. Примечательно, что никакие факторы, связанные с самим сахарным диабетом, а также с не зависящими от диабета клиническими параметрами, не влияли на эффект препарата, к какой бы группе он ни относился. Этим симптоматическая терапия отличается от патогенетической, в отношении которой есть основания считать, что легкая тяжесть сенсорного дефицита, продолжительность сахарного диабета менее 10 лет, а также невысокий уровень HbA_{1c} являются предикторами большей эффективности α -липоевой кислоты [23, 24].

В отношении продолжительности приема эффективной дозы любого из препаратов симптоматического действия четкие рекомендации отсутствуют. Принято правило: «Пока есть боль – есть ее лечение». В большинстве случаев отмена препарата целесообразна не ранее чем через 1 мес после достижения желаемого эффекта [25]. Особенно сложно поддерживать комплаенс у больных с острой болевой формой, длительность болевого синдрома при которой достигает 12–14 мес. В случаях типичной формы необходимость в длительном приеме возникает гораздо реже и в большинстве случаев продолжительность лечения не превышает 3 мес.

Заключение

По общему мнению экспертов в области нейропатической боли, лечение данной патологии далеко от совершенства. Ни один из изученных препаратов не позволяет снизить интенсивность боли на 30% и больше более чем у 1/2 больных, при этом эффективность комбинаций может быть не выше, чем монотерапия [26]. Нередко врачу приходится маневрировать между положительными эффектами препарата и его побочными действиями, и эта борьба затрудняется необходимостью психологической поддержки пациента, страдающего от боли и желающего непременно быстрого освобождения от нее. Поэтому врачу нужно выбрать наиболее оптимальный вариант стартовой терапии, ориентируясь на международные рекомендации. В табл. 5 приведена примерная последовательность назначения препаратов для лечения БФДПН, ориентированная на отечественные алгоритмы, а также соглашения, разработанные зарубежными ассоциациями [3, 4, 27].

Препараты перечислены в порядке их преимущества при разных формах полинейропатии, при этом прегабалин является препаратом выбора при типичной (хронической форме) и препаратом №2 при атипичной форме. При типичной форме с небольшой интенсивностью боли необходимость в комбинации практически не возникает, в то время как при атипичной вероятностно сочетание антиконвульсанта с антидепрессантом или одного из них с трамадолом возрастает. При любой форме возможно добавление местного лечения в виде мазей с капсаицином.

При любой форме ДПН следует помнить главный постулат, сформулированный авторами последнего выпуска «Алгоритмов специализированной помощи больным сахарным диабетом»: «Основой успешного лечения диабетической нейропатии является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного обмена» [2].

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск. Сахарный диабет. 2011; 3 (Прил.): 4–72.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-й выпуск. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. М., 2013.

3. Bril V, England J, Franklin G 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; 76: 1758–65.
4. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2011; 27: 629–38.
5. Vinik A, Casellini C. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: clinical utility of pregabalin Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy 2013; 6: 57–78.
6. Shabber J, Stevens M. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2011; 4: 289–305.
7. Boyle J, Eriksson M, Gribble M et al. Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *Diabetes Care* 2012; 35: 2451–8.
8. Tanenberg R, Irving G, Risser R et al. Duloxetine, Pregabalin, and Duloxetine Plus Gabapentin for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain Management in Patients With Inadequate Pain Response to Gabapentin: An Open-Label, Randomized, Noninferiority Comparison. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 615–24.
9. Johnston S, Udall M, Cappelleri J et al. Cost comparison of drug-drug and drug-condition interactions in patients with painful diabetic peripheral neuropathy treated with pregabalin versus duloxetine. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 2207–17.
10. Toth C. Substitution of gabapentin therapy with pregabalin therapy in neuropathic pain due to peripheral neuropathy. *Pain Medicine* 2010; 11: 456–65.
11. Tolle T, Xu X, Sadosky A. Painful diabetic neuropathy: cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diab Compl* 2006; 20: 26–33.
12. Cruccu G, Attal N. Do clinicians adhere to treatment recommendations for neuropathic pain? *Pain* 2012; 153: 740–1.
13. Hall G, Morani S, Carroll D et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK general population. *BMC Family Practice*. 2013; 14: 28–38.
14. Хуторная О.Е., Бреговский В.В., Демина А.Г. и др. Выбор терапии болевых форм диабетической полинейропатии нижних конечностей: традиционная концепция или индивидуализированный подход? *Cons. Med.* 2012; 14 (12): 42–5.
15. Хуторная О.Е., Бреговский В.В., Демина А.Г. и др. Частота выявления болевых форм диабетической полинейропатии в амбулаторных условиях и анализ эффективности их лечения. Тезисы 6 Всероссийского диабетологического конгресса. 2013; 166–7.
16. Oyibo S, Prasad Y, Jackson N et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet Med* 2002; 19: 870–3.
17. Chapparro L, Wiffen P, Moore R et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008943.pub2/full>.
18. Gilron I, Bailey J, Tu D et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324–34.
19. Gilron I, Bailey J, Tu D et al. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374 (9697): 1252–61.
20. 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; 154: 2616–25.
21. Boulton A, Freeman R, D'Urso De Cruz. Are patient characteristics predictive of a response to pregabalin? Analysis from 5 randomized, placebo-controlled trials in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetologia* 2006; 49 (Suppl. 1): 668–9.
22. Vinik A, Emir B, Parsons B et al. Prediction of Pregabalin-Mediated Pain Response by Severity of Sleep Disturbance in Patients with Painful Diabetic Neuropathy and Post-Herpetic Neuralgia. *Pain Med* 2013. Epub ahead of print. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330406>
23. Бреговский В.В., Посохина О.В., Карпова И.А. Предикторы эффективности лечения диабетической полинейропатии нижних конечностей альфа-липоевой кислотой. *Терапевт. арх.* 2005; 10: 15–9.
24. Храмлилин В.Н., Демидова И.Ю., Игнатова О.Ю. Оценка эффективности различных режимов пероральной терапии альфа-липоевой кислотой болевой формы диабетической периферической полинейропатии. *Сахарный диабет*. 2010; 2: 28–32.
25. Vinik A. Clinical review: use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocr Metab* 2005; 90: 4936–45.
26. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Rev Pract Neurol* 2013; 13: 292–307.
27. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1113–88.