

Гетерогенность болевой диабетической полинейропатии и дифференцированный подход к ее лечению

^{1,2}Хуторная О.Е., ^{1,2}Бреговский В.Б., ^{1,2}Демина А.Г., ²Карпова И.А.

¹ФБГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург
(директор — академик РАМН Е.В. Шляхто)

²Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр, Санкт-Петербург
(заведующая — к.м.н. И.А. Карпова)

Цель. Изучить распространенность болевых форм диабетической полинейропатии (БФДП), структуру назначаемых препаратов и их эффективность, обосновать дифференцированный подход к выбору терапии невропатических симптомов при БФДП.
Материалы и методы. Обследовано 4494 амбулаторных больных СД. Применяли опросник DN4 с последующей детализацией ощущений (шкала NTSS-9), визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Изучали перечень назначенных препаратов и их эффективность.

Результаты. Распространенность полинейропатии — 54%, частота выявления БФДП — 6,4%, у больных с полинейропатией — 11,5%. Средний возраст $57,2 \pm 12,1$ г., длительность СД $16,5 \pm 10,6$ г., 1/2 тип СД — 32,4/67,6%, мужчины/женщины — 29,7/70,3%. HbA_{1c} — $8,4 \pm 1,6\%$. Хроническая болевая форма (ХБФ)/острая болевая форма (ОБФ): 267/20. Интенсивность симптомов по ВАШ: 15,6% — сильные, 12,3% — слабые, 40,6% — умеренные, отсутствие болей — 31,3%. Параметры БФДП были связаны только с сенсорным дефицитом (NTSS-9 и NDS: $r=0,4$; $p < 0,001$). В структуре ХБФ выявлены варианты: больные с типичной симптоматикой (79%) и группа с аллодинией и гиперальгезией (21%). Предшествовавшая терапия: «патогенетическая» — 97,9%, антиконвульсанты — 2,1%; эффективность — 22%. В группе ХБФ с аллодинией терапия альфа-липоевой кислотой (АЛК) была неэффективна, но имелся эффект от прегабалина. После обследования: без терапии — 23%, АЛК — 11,9%, антиконвульсанты — 53,6%, антидепрессанты — 11,5%. Эффективность — 75%.

Заключение. Распространенность БФДП невелика. Сильная боль отмечается у 15,6% больных. Интенсивность невропатической боли взаимосвязана с тяжестью сенсорного дефицита и не зависит других параметров. Выявлены два варианта ХБФ: с менее интенсивной симптоматикой и с выраженными симптомами. Назначение симптоматической терапии показано в случаях с ОБФ и с ХБФ, но с наличием аллодинии и гиперальгезии. При ХБФ, протекающей с умеренной и слабой симптоматикой, на первом этапе предпочтительно назначать АЛК.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, болевые диабетические полинейропатии, альфа-липоевая кислота, прегабалин, дулоксетин

Heterogeneity in diabetic distal neuropathy and differential approach to its treatment

^{1,2}Khutornaya O.E., ^{1,2}Bregovskiy V.B., ^{1,2}Demina A.G., ²Karpova I.A.

¹Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg Territorial Diabetology Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Aims. To determine the prevalence of painful diabetic neuropathy (PDN), to evaluate the composition and efficacy of pharmacotherapy and to develop a differential algorithm for symptomatic treatment of PDN.

Materials and Methods. 4494 outpatient subjects participated in this study. Severity of pain syndrome was assessed with DN4 questionnaire (supplemented with NTSS-9 scale) and visual analogue scale (VAS). After initial examination, a pharmacological evaluation of treatment was performed.

Results. Based on our data, prevalence of diabetic neuropathy was estimated at 54%, with painful form reaching 6.4%. Median age was 57.2 ± 12.1 , duration of diabetes mellitus — 16.5 ± 10.6 years. Type 1 / type 2 ratio equaled 32.4% : 67.6%, male/female — 29.7% : 70.3%. Median HbA_{1c} level was $8.4 \pm 1.6\%$. Ratio of chronic/acute forms of neuropathy was 267 : 20. Pain severity (as measured by VAS) distribution was as following: 15.6% — severe, 40.6% — moderate, 12.3% — mild, and 31.3% — no pain symptoms. We did not find PDN to be associated with any parameters but sensory deficit (NTSS-9 and NDS: $r=0.4$; $p < 0.001$). 21% of patients with chronic painful neuropathy (CPN) demonstrated allodynia and hyperalgesia besides typical symptoms. 97.9% of patients were previously treated with “pathogenetic” agents, 2.1% received anticonvulsants; overall efficiency was estimated at 22%. Patients with CPN and allodynia did not respond to treatment with alpha-lipoic acid (ALA), but pregabalin was efficient. After the examination treatment composition was adjusted as follows: treatment was ceased in 23% of patients, 11.9% received ALA, 53.6% — anticonvulsants, and 11.5% — antidepressants; overall efficiency was estimated at 75%.

Conclusion. Prevalence of PDN is relatively low. 15.6% of patients suffer from severe pain. Neuropathic pain intensity correlates only with sensory deficit and is not dependent on any other parameters. CPN consists of two forms with higher and lower intensity of pain

symptoms. Symptomatic therapy is indicated in acute variant of PDN, but also in chronic cases accompanied with allodynia and hyperalgesia. ALA appears to be effective as an initial stage of management of moderate or mild CPN.

Keywords: *diabetic neuropathy, painful diabetic neuropathy, alpha-lipoic acid, pregabalin, duloxetine*

С болевыми формами диабетической полинейропатии (БФДП) связано снижение качества жизни, мотивации к лечению и самоконтролю, снижение трудоспособности. Оценка распространенности БФДП, тяжести и структуры отдельных симптомов и эффективности их терапии имеет большое практическое значение. Распространенность БФДП может отличаться в различных популяциях, зависит от применяемых для диагностики методик и колеблется от 16,2 до 34% [1–5]. Вопрос об интенсивности невропатических симптомов в зарубежных популяциях больных сахарным диабетом (СД) изучался неоднократно. Тяжелый болевой синдром отмечается у 16–33,5% больных и у большинства имеются симптомы, которые, по-видимому, не представляют проблемы, поэтому 12,5% больных с БФДП никогда не говорили врачу о болях, а 39,3% никогда не получали терапию по поводу БФДП [2, 3, 5, 6].

Вопрос об основных направлениях лечения БФДП является до настоящего времени дискуссионным. Согласно международным рекомендациям, по лечению невропатической боли, приоритет отдается антиконвульсантам и антидепрессантам, и при их неэффективности – опиоидергическим препаратам [7, 8]. Новая редакция «Алгоритмов лечения СД» в соответствующем разделе также регламентирует подобный подход [9]. Однако хорошо известно о многочисленных побочных эффектах препаратов симптоматического действия, что ограничивает их применение на практике. С другой стороны, применение препаратов патогенетического действия (например, альфа-липоевой кислоты (АЛК)), по-видимому, также эффективно у определенной части пациентов, тем более что согласно мнению авторитетной группы экспертов, влияние краткосрочного внутривенного введения АЛК на симптомы полинейропатии (ДПН) считается доказанным [10]. С учетом отсутствия в литературе данных о механизмах прямого влияния АЛК на невропатическую боль, вопрос о целесообразности ее назначения для лечения симптомов БФДП остается открытым для изучения. Если терапевтическая тактика в отношении атипичных болевых нейропатий (острая болевая, ОБФ) в целом известна, то при типичной (хроническая болевая, ХБФ) выбор терапии представляется не изученным, т.к. ее клиническая картина отличается многообразием и вариабельностью. В частности, симптомы могут быть редкими и/или незначительными по интенсивности и не нарушать качество жизни больного, но нередко симптоматика может стать ежедневной, постоянной, а по интенсивности и качеству напоминать таковую при ОБФ. По-видимому, существует клиническая гетерогенность ХБФ, поэтому представляется необходимым индивидуализировать выбор терапии. В частности, при нетяжелой непостоянной симптоматике вряд ли будет целесообразным назначение антиконвульсантов

или антидепрессантов (с учетом частоты побочных явлений) и, возможно, в этом случае более обоснованным выглядит курсовое назначение АЛК.

Косвенным доказательством необходимости взвешенного подхода при терапии ХБФ являются результаты исследования AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch tätiger), в котором перевод больных с ХБФ, получавших в течение 5 лет АЛК, на габапентин сопровождался нежелательными явлениями, которые в 45% случаев привели к отмене препарата, а у 55% больных ответа на терапию вообще не было [11].

В отечественной литературе вопрос о распространенности БФДП, характеристике невропатических симптомов на популяционном уровне практически не изучен, т.к. в Государственном Регистре сахарного диабета данные о БФДП не фиксируются. Отсутствуют также систематические данные о применении фармакотерапии и оценка ее эффективности в амбулаторной популяции больных с БФДП.

Цель

Изучить распространенность БФДП, структуру назначаемых препаратов и их эффективность, обосновать дифференцированный подход к выбору терапии невропатических симптомов при БФДП.

Материалы и методы

Амбулаторная популяция больных СД состояла из больных, направленных на осмотр в кабинет «Диабетическая стопа» (КДС) СПб территориального диабетологического центра в составе СПбГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1», в период с 01.2007 по 07.2012 г. В анализ включены больные, направленные для планового осмотра стоп из поликлиник по месту жительства (n=4494).

Наличие БФДП верифицировалось при помощи опросника DN4, с последующей детализацией ощущений (шкала NTSS-9). Для оценки общей интенсивности ощущений применялась 100-мм визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Тяжесть сенсорного дефицита определялась при помощи шкалы NDSm. Выполнялось биохимическое обследование, включающее HbA_{1c}.

Оценка предшествовавшей визиту в КДС фармакотерапии БФДП проводилась путем сбора анамнеза и анализа медицинских документов. Оценка эффективности проводилась как «Да/Нет», т.к. процент снижения интенсивности боли, как правило, неизвестен. Коррекция терапии в КДС проводилась по следующему алгоритму: симптоматическая терапия назначалась при ОБФ, а также при ХБФ с баллом ВАШ≥50 или NTSS-9 по каждому из симптомов более

Таблица 1

Характеристика больных с БФДП (n=287)	
Параметр	Показатель
Тип СД: 1/2, %	32,4/67,6
Длительность СД, лет	16,5±10,6
Возраст, лет	57,2±12,1
Мужчины/женщины, %	29,7/70,3
HbA _{1c} , %	8,4±1,6
Нефропатия, %	55,3
Артериальная гипертензия, %	82,5
Курение, %	33,9
Злоупотребление алкоголем, %	7,9
Тяжесть сенсорного дефицита, балл NDS	7,2±2,5
Типичная/атипичная БФДП, (n)	267/20

2,33 баллов. Патогенетическое лечение (АЛК) назначалось при ХБФ при показателе ВАШ < 50 мм или балле по шкале NTSS-9 по каждому из симптомов ≤ 2,33 и отсутствии существенного влияния симптомов на сон. Терапия не назначалась, если симптомы были вариабельны и существенно не влияли на повседневную жизнедеятельность пациентов. После пересмотра лечения в течение 2–3 мес оценивалась эффективность терапии. Удовлетворительным считалось снижение интенсивности симптомов на 50% и более.

Всеми больными подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Распространенность ДПН в обследованной когорте составила 54%, частота выявления БФДП среди всех больных с ДПН составила 11,5%, или 6,4% от всех включенных в анализ. Характеристика больных с БФДП представлена в таблице 1.

Отмечалась большая длительность СД, отсутствие его компенсации, высокая распространенность нефропатии и артериальной гипертензии. Преобладали женщины с СД 2 типа (СД2). Характерен выраженный сенсорный дефицит с поражением всех типов волокон (по NDSm). Доля больных с ОБФ составила 6,9% от всей БФДП за период наблюдения, таким образом, эта форма регистрировалась впервые у 3 больных в год.

Интенсивность невропатических симптомов по ВАШ: 15,6% – сильные, 12,3% – слабые, 40,6% – умеренные. Так как оценка по ВАШ производилась на день, предшествующий визиту, то отсутствие болей у 31,3% лиц указывает на высокую вариабельность симптомов, типичную для ХБФ. Анализ шкалы NTSS-9 показал, что частота отдельных симптомов неодинакова. Реже всего встречались симптомы, в генезе которых большую роль играют «перенастройка» рецепторов и периферическая и центральная сенситизация (аллодиния – 22,9% и статическая гипералгезия – 20,8%). Наиболее частыми ощущениями были онемение и зябкость, жжение, судороги и покалывание. В то же время, интенсивность этих симптомов была в основном невелика и большинство больных не ощущали их постоянно (табл. 2).

Характер и сочетание симптомов позволили выделить в структуре ХБФ два варианта: больные с типичной для ХБФ симптоматикой (79%) и группа с сильными по интенсивности ощущениями с аллодинией и гипералгезией (21%). Показатели ВАШ и NTSS-9 (как в целом, так и по отдельным ощущениям) не были взаимосвязаны с характеристиками СД и больных, биохимическими параметрами, включая HbA_{1c}, но достоверно коррелировали с тяжестью сенсорного дефицита по большим волокнам (NTSS-9 и NDSm: $r=0,4$; $p<0,001$).

Ретроспективный анализ терапии ХБФ показал, что наиболее часто назначались препараты «патогенетического» действия, а также средства, доказательная база применения которых при диабетической полинейропатии (ДПН) недостаточна. Препараты назначались, как правило, в комбинациях (чаще с применением АЛК). Доля антиконвульсантов составила 2,1%, а антидепрессанты не назначались (табл. 3).

Эффективной терапию расценили лишь 22% больных, причем у них применялась АЛК. Эти больные отмечали умеренную силу симптомов и у них отсутствовали или были слабо выражены аллодиния и статическая гиперестезия. Неудача патогенетической терапии была связана с наличием ОБФ, а при ХБФ – с невозможностью оценки эффекта в связи с малой интенсивностью и высокой вариабельностью симптомов, или с сильным болевым синдромом и симптомами централизации боли.

Таблица 2

Характеристика интенсивности и вариабельности невропатических ощущений по шкале NTSS-9							
Ощущения	Частота, % больных				Сила, % больных		
	Нет	Редко	Часто	Постоянно	Слабо	Умеренно	Сильно
Стреляющие боли	67,7	16,7	13,6	2	4,2	13,5	14,6
Жжение	41,7	15,6	19,8	23	6,2	29,2	22,9
Ноющие боли	66,7	9,4	14,5	9,4	8,3	15,7	9,4
Аллодиния	77,1	3,1	11,4	8,4	5,1	14,7	1
Статическая гипералгезия	79,2	4,2	9,4	7,2	5,2	11,5	4,2
Покалывание	38,5	26,1	18,8	16,6	26,1	27,1	8,4
Онемение	29,2	14,6	11,4	44,8	18,8	34,4	15,7
Зябкость	49	7,3	19,8	23,9	7,3	28,2	15,6
Судороги	44,2	27,4	22,1	6,3	22,2	19	14,8

Таблица 3

Фармакотерапия до и после осмотра в кабинете «Диабетическая стопа»		
Препарат	Ретроспективный анализ, %	Назначенная терапия, %
Без терапии	0	23
АЛК	68,5	11,9
Витамины В	28	0
Актовегин	12	0
Сулодексид	10,1	0
Антиконвульсанты	2,1	53,6
Антидепрессанты	0	11,5
Другое	4,5	0

После пересмотра терапии в КДС у 23% больных медикаментозное лечение было признано нецелесообразным (слабые и редкие ощущения) (табл. 3). Доля препаратов патогенетического действия снизилась до 11,9% (33 больных) и была представлена АЛК, назначенной согласно указанным выше критериям, в том числе больным, у которых был эффект препарата в анамнезе. Неудача лечения АЛК отмечена у 18,2% больных (6 человек), у которых присутствовали аллодиния и статическая гиперестезия, соответствующие частым или постоянным и сильным ощущениям. Этим пациентам затем был назначен прегабалин с положительным эффектом.

Антиконвульсанты были назначены в 53,6% случаев (149 больных), из которых 30,7% получали прегабалин, 21% – габапентин, 1,9% – финлепсин. Антидепрессанты применялись редко (дулоксетин – 9,6%, амитриптилин – 1,9%). Снижение интенсивности ощущений на 50% и более достигнуто в группе симптоматической терапии у 112 больных (75%). Состояние углеводного обмена, тип СД, клинические и биохимические параметры, характеристики пациентов не влияли на результат лечения, однако антиконвульсанты были неэффективны в большинстве случаев ОБФ (8 из 10), что привело к замене их на дулоксетин. Напротив, неудача лечения дулоксетином отмечена только в 3 из 10 случаев ОБФ.

Обсуждение

Распространенность БФДП в обследованной когорте оказалась значительно ниже, чем по литературным данным. Однако можно предположить, что истинная распространенность этой патологии в популяции больных СД выше, т.к. понимание понятия «боль» весьма субъективно. Вполне возможно, что ряд больных не расценивают свои ощущения как боль, поэтому распространенность БФДП может быть выше за счет ХБФ с легкими и редкими ощущениями, которым пациент не придает значения. Частота атипичной формы была предсказуемо низкой.

Изучение характера невропатических симптомов позволило выявить, кроме двух основных форм БФДП (ОБФ и ХБФ), гетерогенность самой ХБФ. У части больных с ХБФ невропатическая боль была не только интенсивной и частой, но и обязательно включала аллодинию и гипералгезию высокой интенсивности. По многим

характеристикам течение этой формы ХБФ напоминало ОБФ. Больные другой группы испытывали умеренную или легкую симптоматику, типичную для ХБФ. Нами не обнаружено причинных факторов этой гетерогенности, но можно предположить, что у пациентов с высокой интенсивностью ощущений центральные механизмы невропатической боли играют большую роль, чем периферические [12]. Вероятно, лечение этих вариантов должно различаться. В частности, ноющие боли могут возникать при стимуляции неактивных С-рецепторов боли продуктами арахидоновой кислоты и рядом цитокинов, зависящих от интенсивности оксидативного стресса [13]. Следовательно, преобладание подобных симптомов может служить аргументом в пользу применения АЛК. Аллодиния, гипералгезия, гиперпатия имеют сложный генез, напрямую не связанный с оксидативным стрессом и имеющий множественные центральные и периферические механизмы, для нейтрализации которых применяются антиконвульсанты или антидепрессанты [14]. Поэтому результаты фармакотерапии мы оценивали в связи с формой БФДП.

Лечение, назначенное до осмотра в КДС, отличалось однотипным подходом, применением препаратов с недоказанной эффективностью, а также недооценкой симптоматической терапии даже при ОБФ, что полностью противоречит рекомендациям по лечению невропатической боли [7]. Возможно, это и привело к низкой эффективности лечения, а при ОБФ – к его отсутствию.

Мы применили дифференцированный подход при БФДП. Так, при ОБФ мы отказались от АЛК в пользу антиконвульсантов (в основном прегабалин) и дулоксетина. Однако эффективность антиконвульсантов при этой форме оказалась недостаточной, в отличие от дулоксетина, что позволяет предположить, что последний является препаратом выбора при ОБФ.

Назначая лечение при ХБФ на первом этапе, мы руководствовались преимущественно выраженностью ощущений, однако было выявлено, что высокая интенсивность почти всегда сопровождалась выраженными аллодинией, гипералгезией, в связи с чем в качестве стартовой терапии были выбраны антиконвульсанты, эффективность которых была удовлетворительной. В пользу справедливости этого подхода говорят случаи замены АЛК на прегабалин при невысокой интенсивности симптомов, но с наличием аллодинии и гиперестезии.

В целом примененный нами подход, основанный на предположении о разном происхождении видов невропатических ощущений и выделении вариантов течения БФДП, оказался более эффективен, чем «традиционное» патогенетическое лечение. В то же время, имеется ограничение: так как исследование является оценкой опыта работы одного коллектива, рандомизации на группы лечения не проводилось, и достаточно велика вероятность влияния на оценку лечения субъективных факторов, связанных с врачом. Поэтому очевидна необходимость проведения специально спланированного исследования, посвященного этому вопросу.

Выводы

1. Распространенность БФДП в обследованной популяции составляет 6,4% и 11,5% среди больных с ДПН.
2. Тяжелая невропатическая боль отмечается у 15,6% больных, при этом вариабельность болевого синдрома велика.
3. Интенсивность невропатической боли взаимосвязана с тяжестью сенсорного дефицита и не зависит от состояния углеводного обмена и других клинико-лабораторных параметров.

4. Выявлены два варианта ХБФ: с менее интенсивной симптоматикой и с выраженными симптомами, включающими аллодинию и статическую гипералгезию.
5. Симптоматическая терапия эффективна при ОБФ и ХБФ, но с наличием аллодинии и гипералгезии; при ОБФ и ХБФ, протекающей с умеренной и слабой симптоматикой, на первом этапе предпочтительно назначать АЛК.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов при написании данной статьи.

Список литературы

1. Schmaier K. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. Clin J Pain. 2002 Nov-Dec;18(6):350–354.
2. Daousi C, MacFarlane I, Woodward A, Nurmikko T, Bundred P, Benbow S. 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.
3. Tolle T, Xu X, Sadosky A. Painful diabetic neuropathy: cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. J Diabetes Complications. 2006 Jan–Feb;20(1):26–33.
4. 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.
5. Abbott C, Malik R, Van Ross E, Kulkarni J, Boulton A. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. Diabetes Care. 2011 Oct;34(10):2220–2224. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1108>.
6. Taylor-Stokes G, Pike J, Sadosky A, Chandran A, Toelle T. Association of patient-rated severity with other outcomes in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Metab Syndr Obes. 2011;4:401–408. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S27455>.
7. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen T, Nurmikko T. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 2010 Sep;17(9):1113–e88. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>.
8. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup S, Perkins B, Baconja M, Vinik A, Boulton A; on behalf of the Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Consensus Recommendations on Diagnosis, Assessment and Management. Diabetes Metab Res Rev. 2011 Jun 21. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/dmrr.1225>.
9. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Александров АА, Галстян ГР, Григорян ОР, Есаян РМ, Калашников ВЮ, Кураева ТЛ, Липатов ДВ, Майоров АЮ, Петеркова ВА, Смирнова ОМ, Старостина ЕГ, Суркова ЕВ, Сухарева ОЮ, Токмакова АЮ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИР. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск. Сахарный диабет. 2011; (3 приложение 1):4–72.
10. 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. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1303>.
11. Ruessmann H. German Society of out-patient diabetes centers AND (Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch tätiger Ärzte e.V.). Switching from pathogenetic treatment with alpha-lipoic acid to gabapentin and other analgesics in painful diabetic neuropathy: a real-world study in outpatients. J Diabetes Complications. 2009 May-Jun;23(3):174–177. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2008.02.002>.
12. Selvarajah D, Wilkinson ID, Davies J, Gandhi R, Tesfaye S. Central nervous system involvement in diabetic neuropathy. Curr Diab Rep. 2011 Aug;11(4):310–322. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-011-0205-z>.
13. Баринков АН. Лечение невропатических болевых синдромов. Русский медицинский журнал. 2006;14(9):665–669.
14. Кукушкин МЛ. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. Боль. 2003;(1):6–12.

Бреговский Вадим Борисович

д.м.н., в.н.с. НИЛ диабетической стопы Института Эндокринологии, ФБГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; врач-подиатр СПб Территориального диабетологического центра, Санкт-Петербург

E-mail: podiatr@inbox.ru

Хуторная Оксана Евгеньевна

м.н.с. НИЛ диабетической стопы Института Эндокринологии, ФБГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; врач-эндокринолог СПб территориального диабетологического центра, Санкт-Петербург

Демина Анастасия Геннадьевна

м.н.с. НИЛ диабетической стопы Института Эндокринологии, ФБГУ Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; врач-подиатр СПб территориального диабетологического центра, Санкт-Петербург

Карпова Ирина Альбертовна

к.м.н., зав. СПб территориальным диабетологическим центром, Главный диабетолог Комитета по здравоохранению администрации, Санкт-Петербург