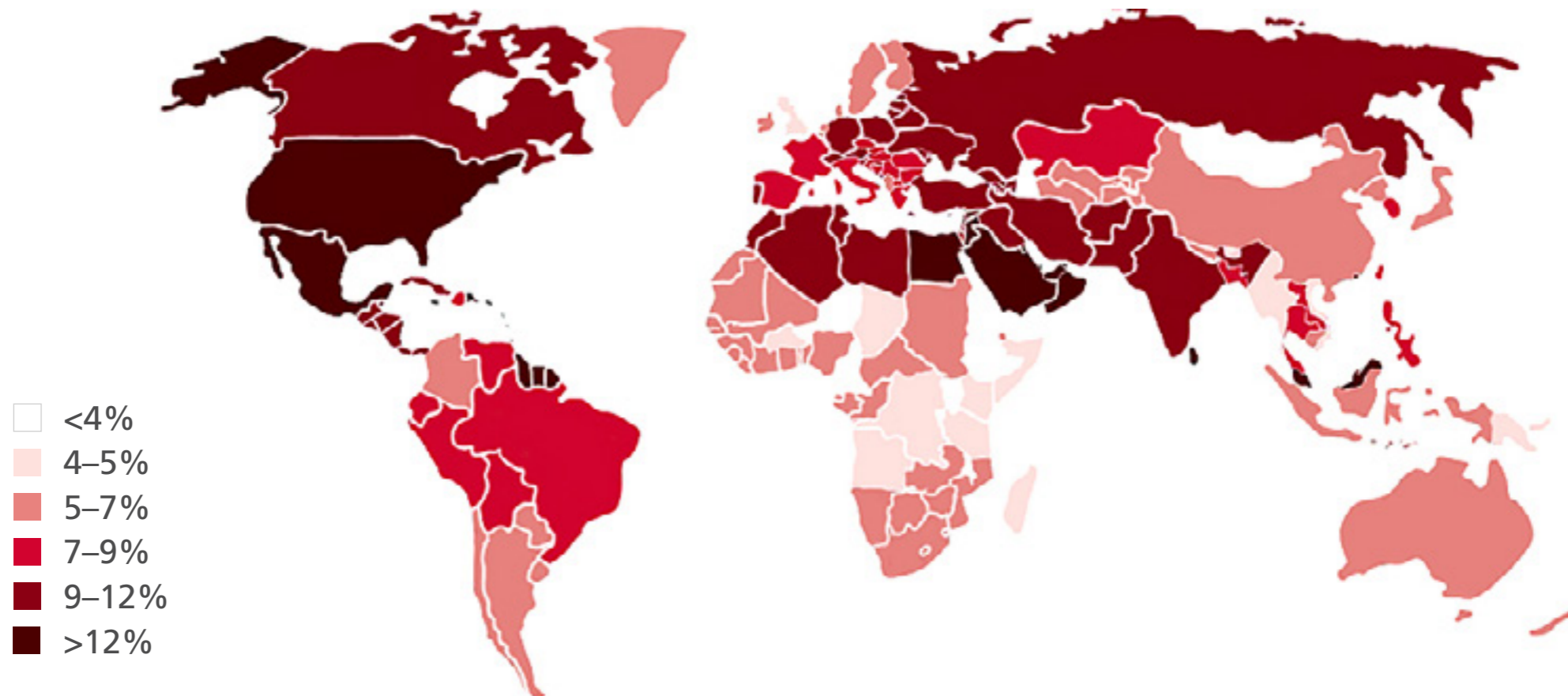


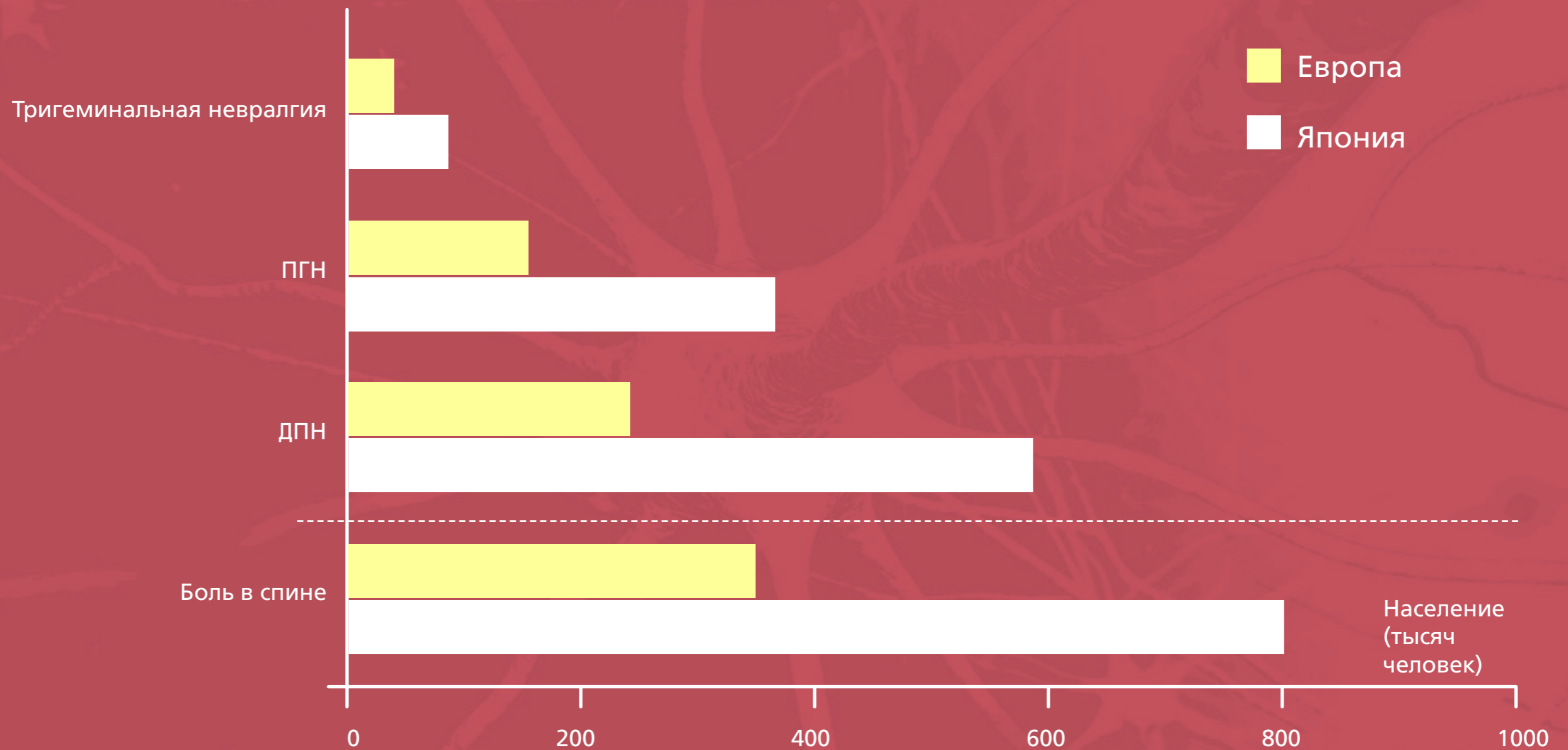
**Болевая
диабетическая
полиневропатия**

Распространенность СД (прогноз)



	2011	2030
Общее число людей с СД (в возрасте 20-79 лет)	366 млн.	552 млн.
Частота встречаемости СД (20–79)	8.5%	9.6%

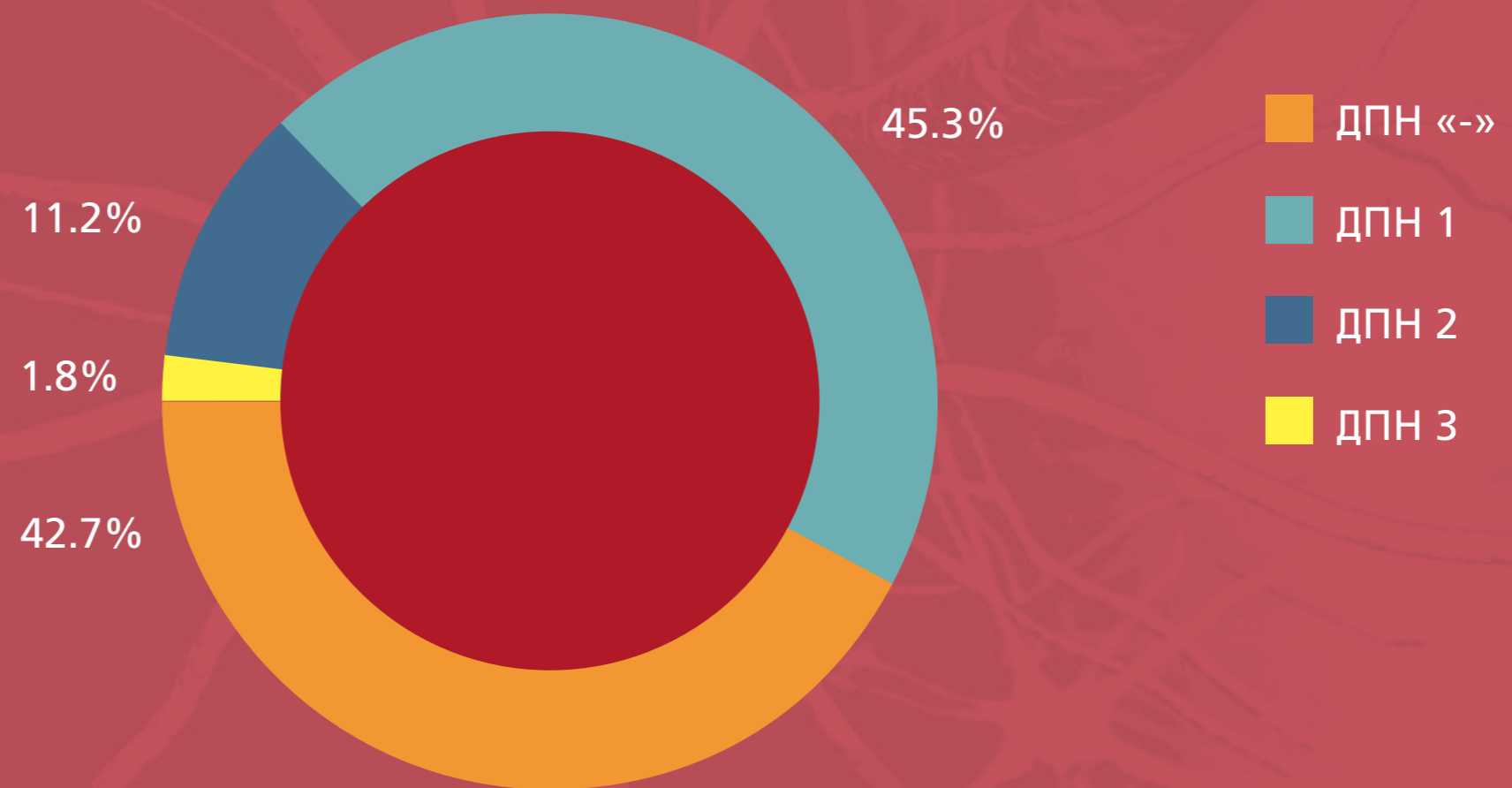
Распространенность невропатической боли



Один из 10 пациентов с болью в спине имеет невропатический компонент

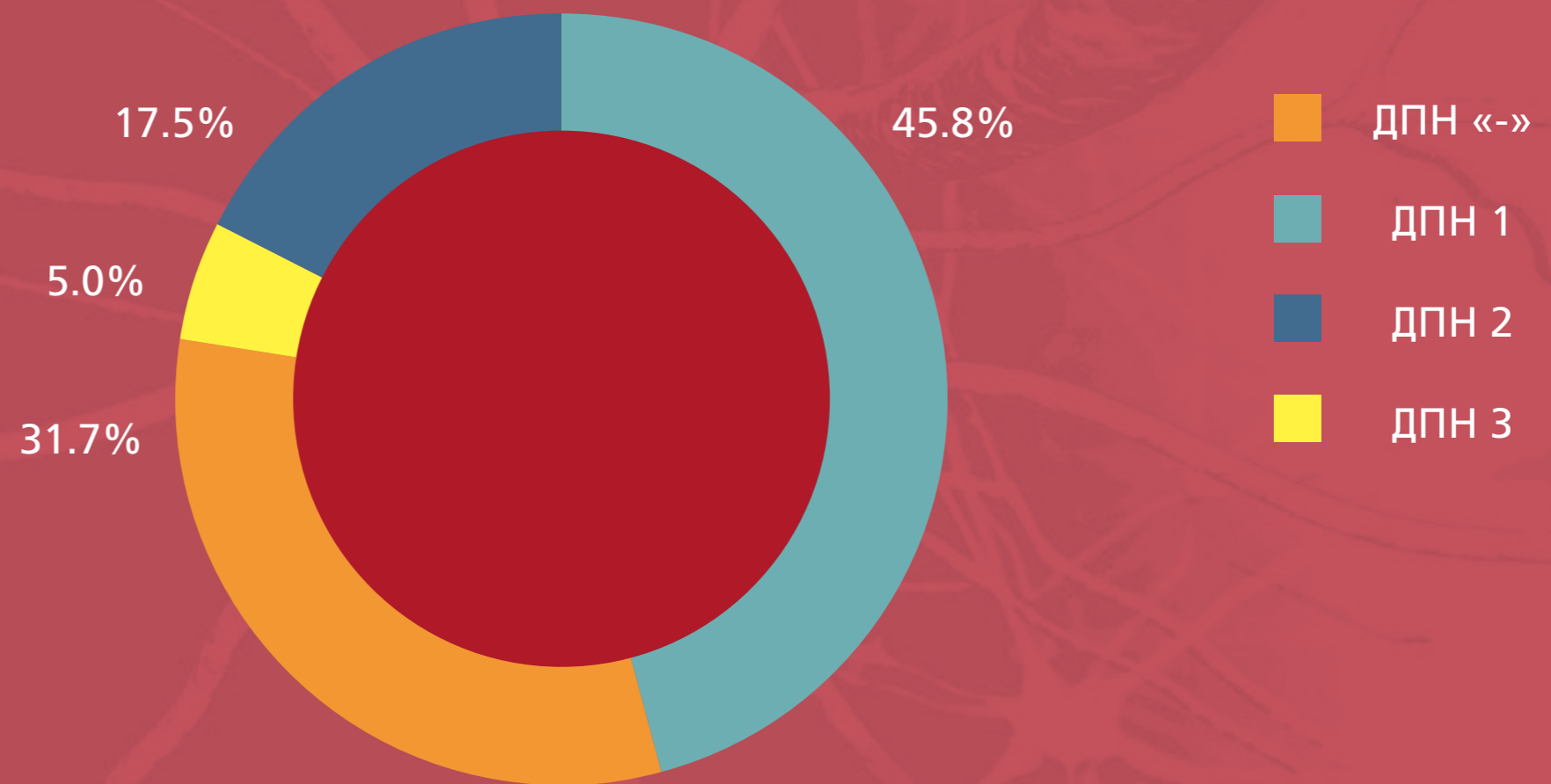
Распространенность СД (прогноз)

Амбулаторные больные СД 1 типа (n=696)

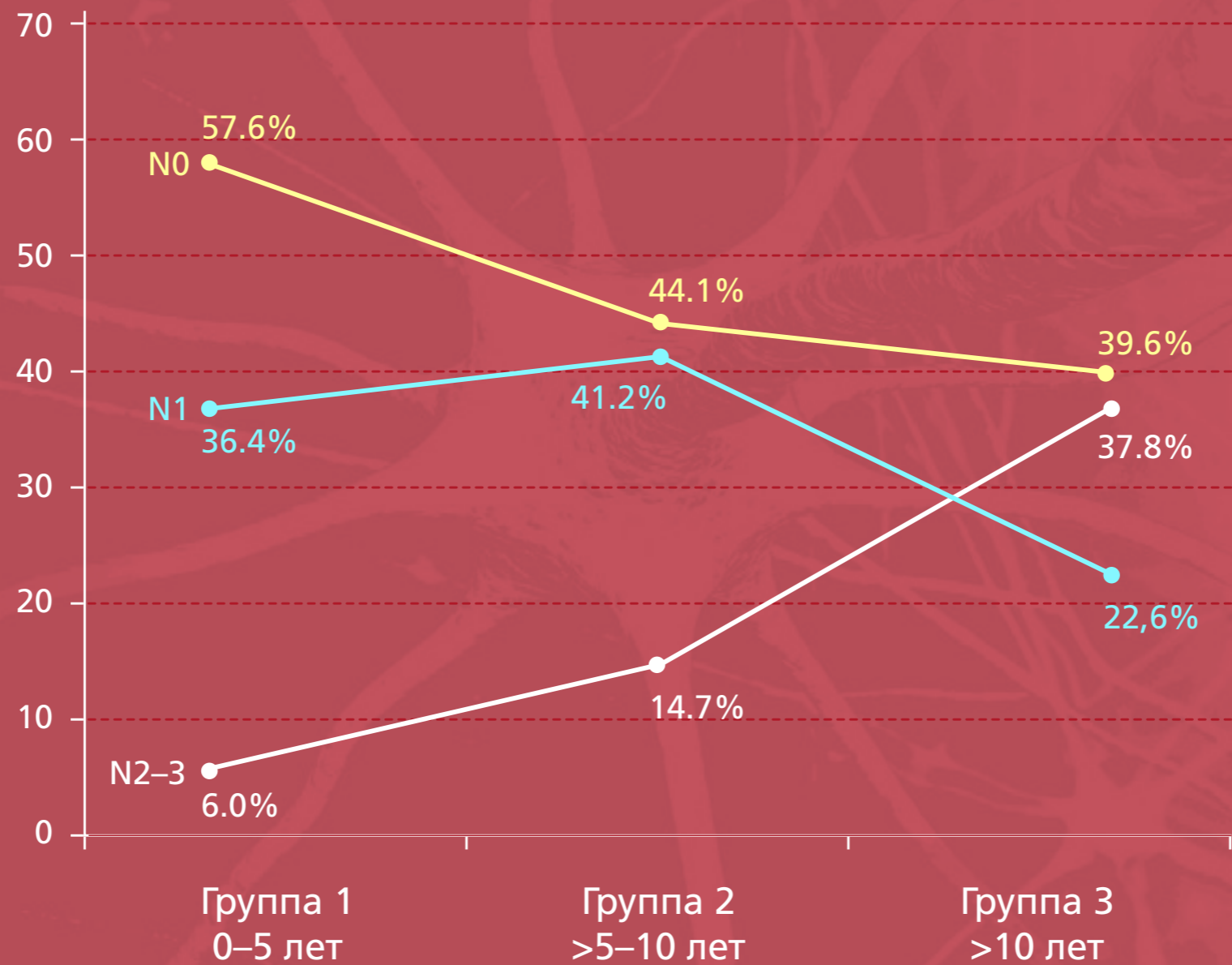


Распространенность СД (прогноз)

Стационарные больные СД 1 типа (n=120)



Длительность СД и стадии ДПН



Диабетическая полиневропатия (ДПН) и болевая диабетическая полиневропатия (БДПН)

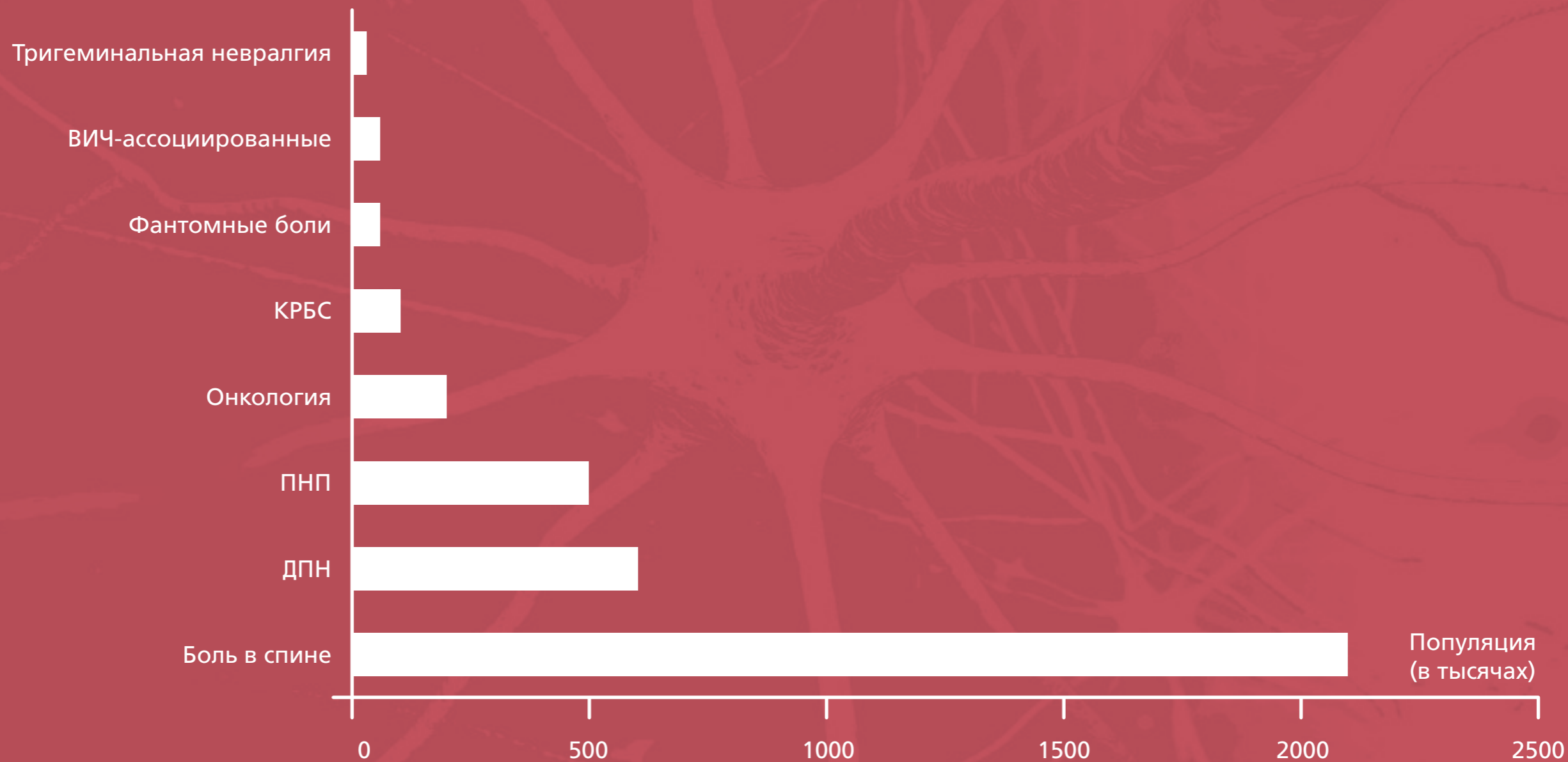
У пациентов с СД:

- ДПН наблюдается более чем в 50% случаев
- БДПН наблюдается в более чем 26% случаев

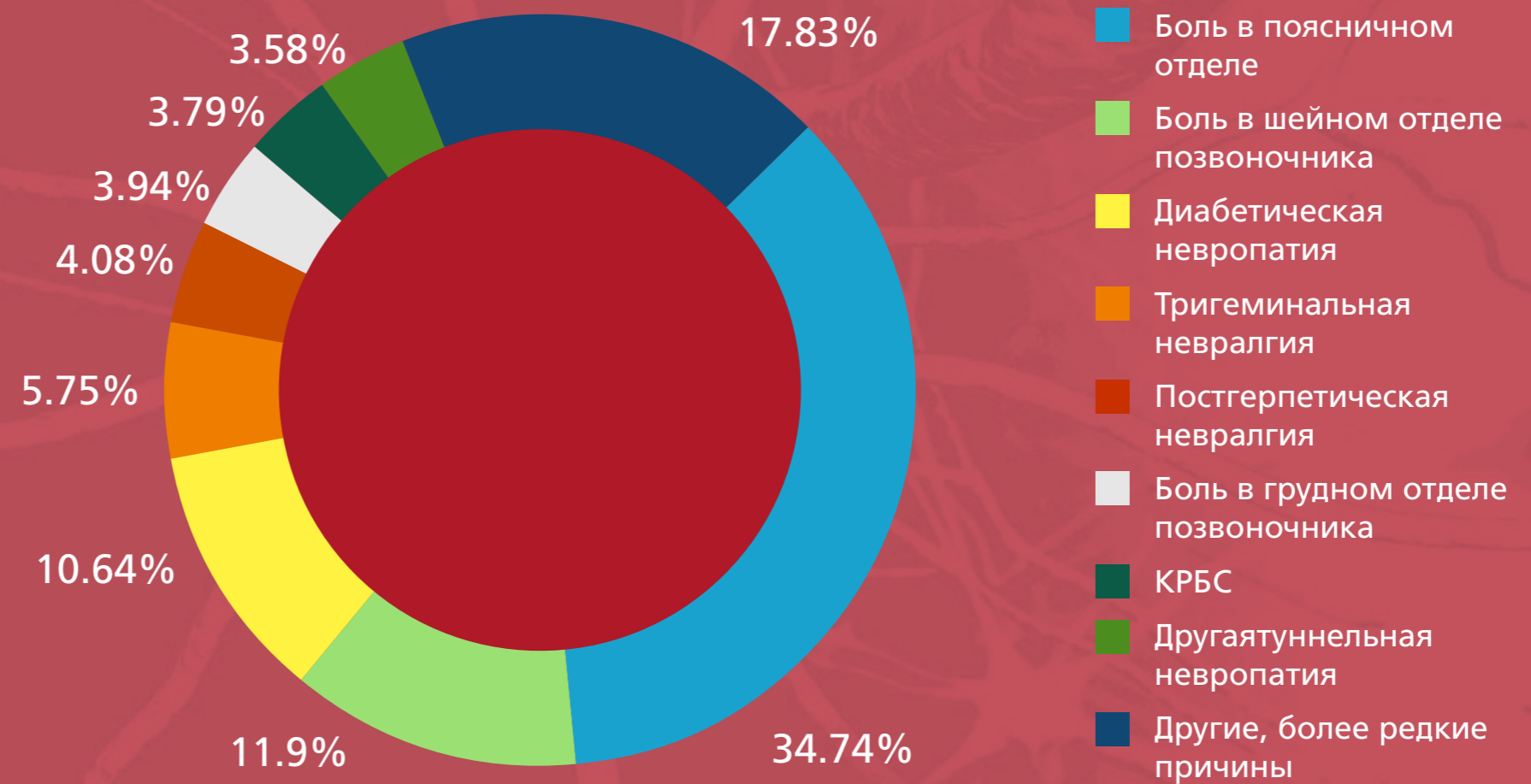
ДПН ассоциируется с рядом других осложнений СД и требует безотлагательной диагностики и лечения.

БДПН ассоциируется с выраженными нарушениями сна в сравнении с общей популяцией.

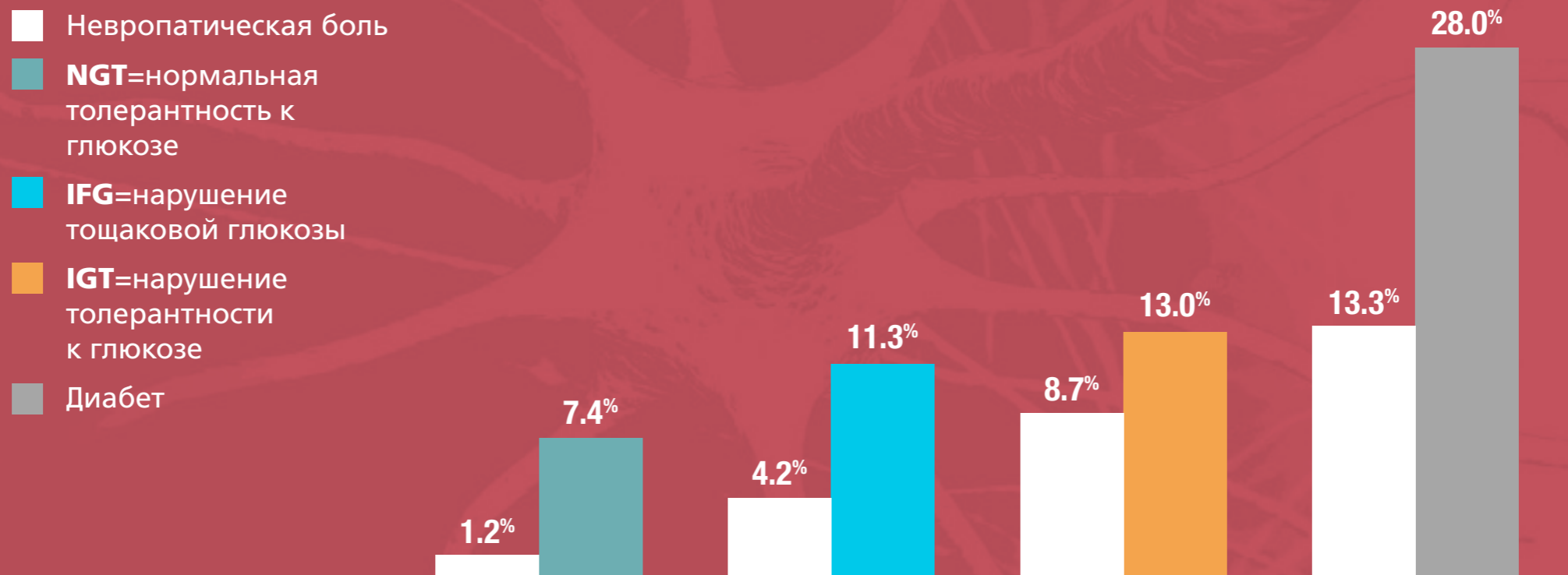
Распространенность невропатической боли (США)



Распределение невропатической боли в зависимости от причины



Полиневропатия и невропатическая боль MONICA/KORA Augsburg Surveys S2+S3



Сколько вариантов болевой диабетической невропатии Вы знаете?

ОТВЕТЫ:

«2 варианта»

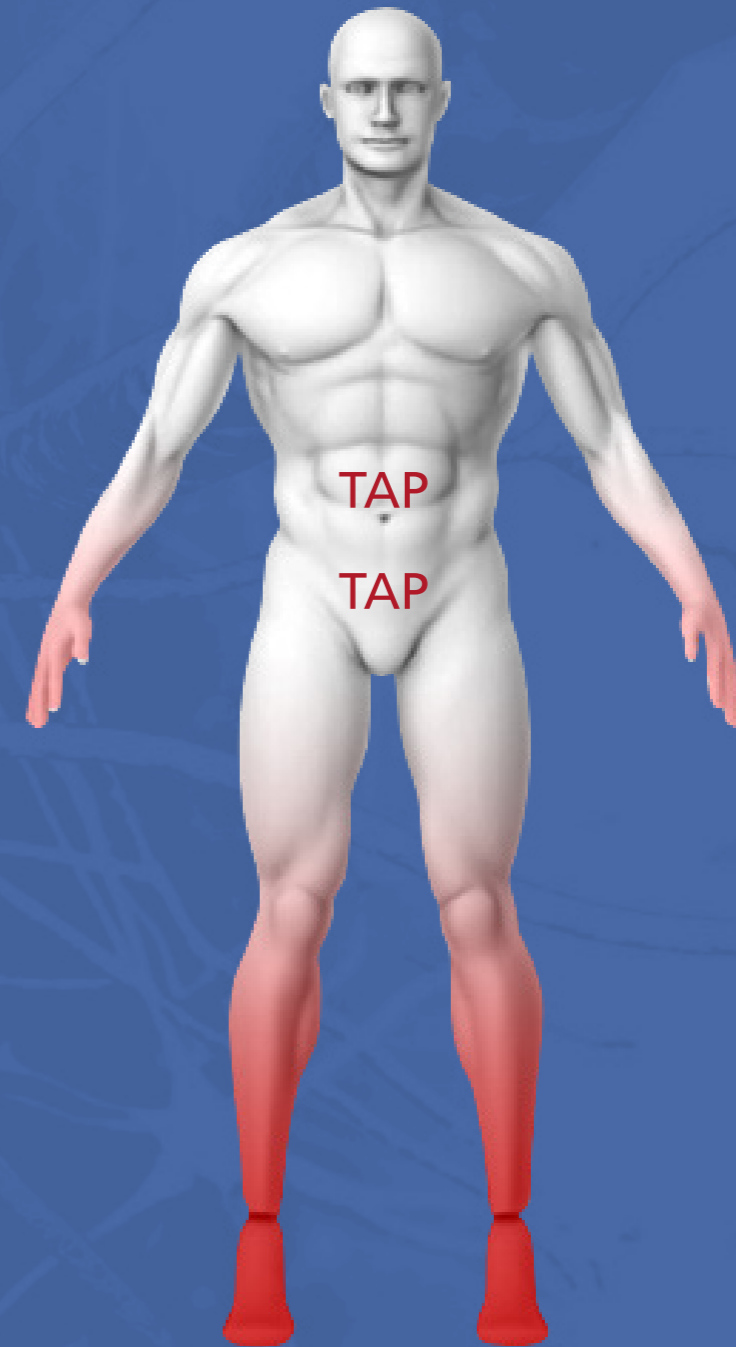
«3 варианта»

«5 вариантов»

Болевые диабетические невропатии

Торакоабдоминальная радикулопатия (ТАР) (<1%)

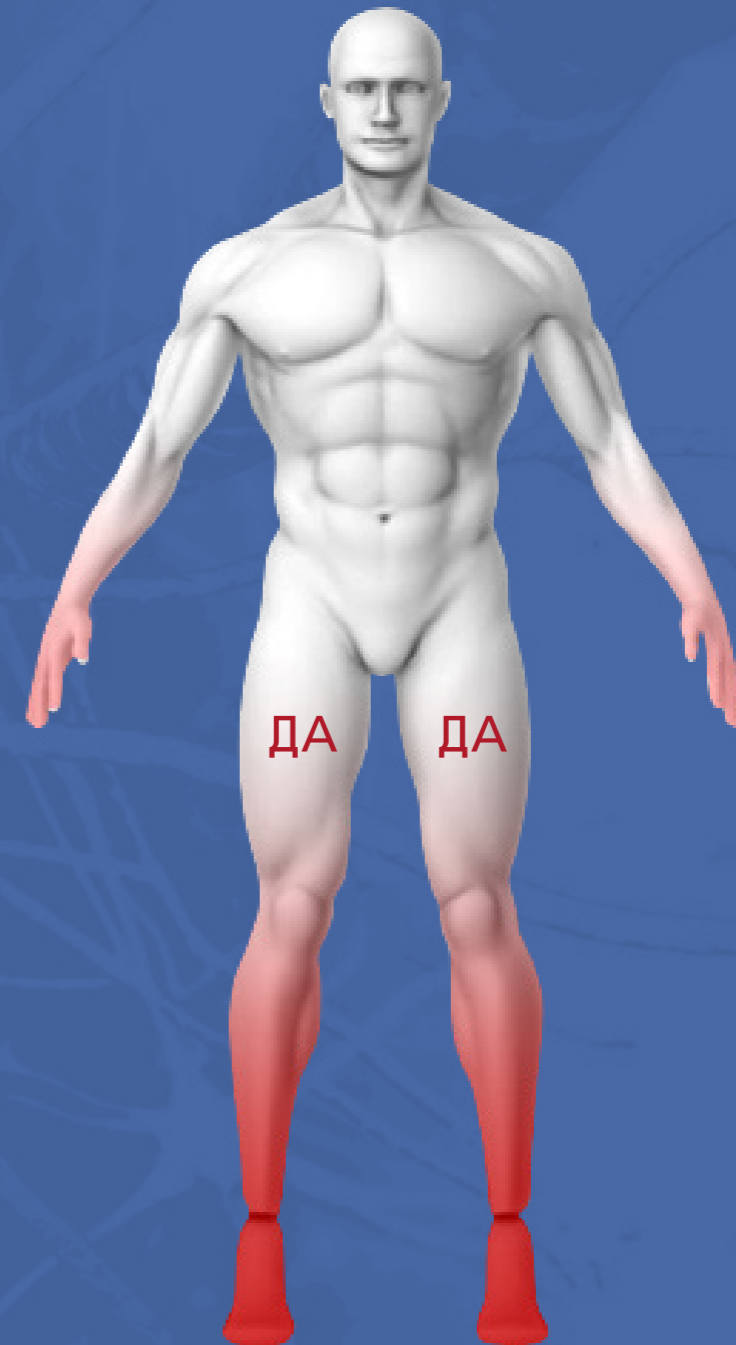
Преимущественно стреляющая, гораздо реже жгучая боль, средней и высокой интенсивности, в области грудной клетки и/или живота



Болевые диабетические невропатии

Диабетическая амиотрофия
(проксимальная диабетическая
невропатия) (<2%)

Жгучая, реже стреляющая боль в бедрах,
средней и высокой интенсивности,
с асимметричным началом



Болевые диабетические невропатии

Тоннельные невропатии у больных СД (5%)

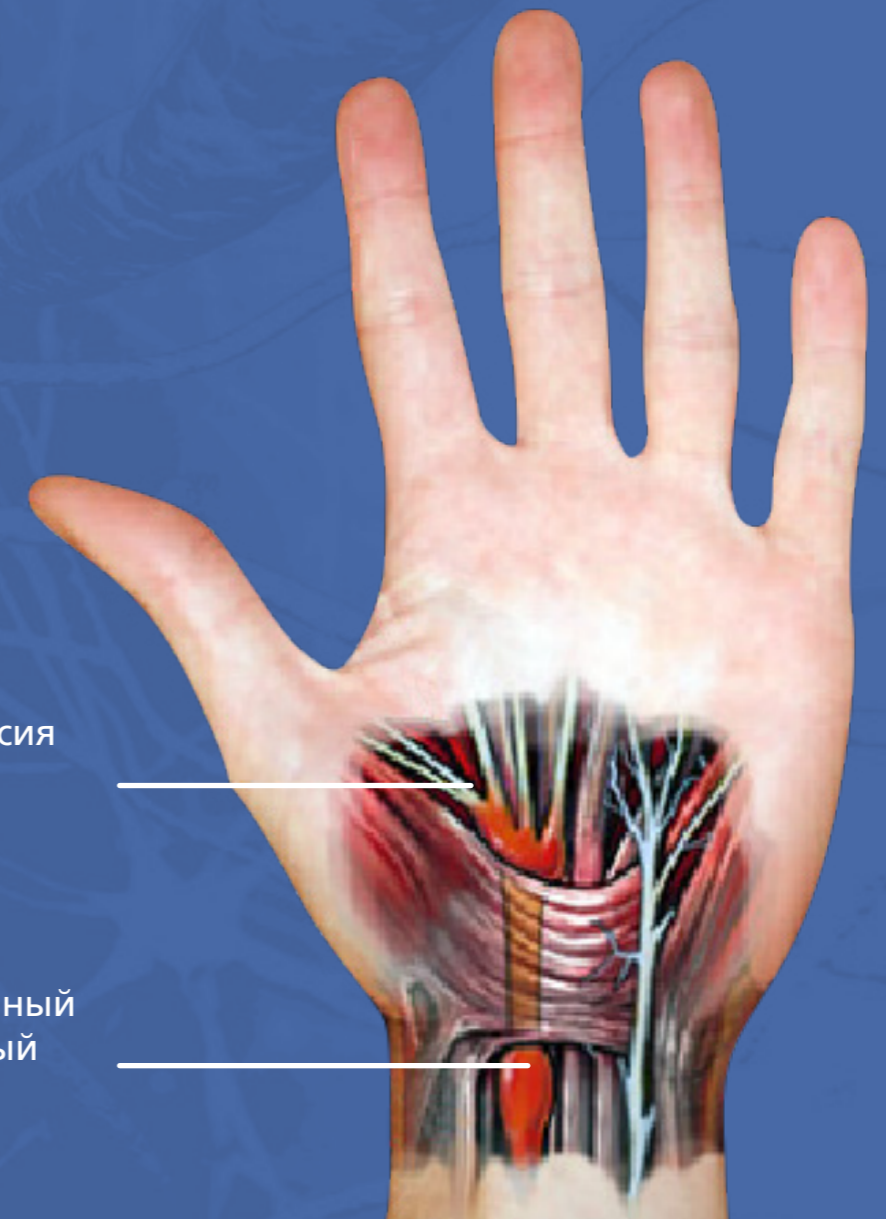
Ноющие боли — 32 пациентов (36,4%)

Жжение (невысокой интенсивности) — 18 пациентов (20,5%)

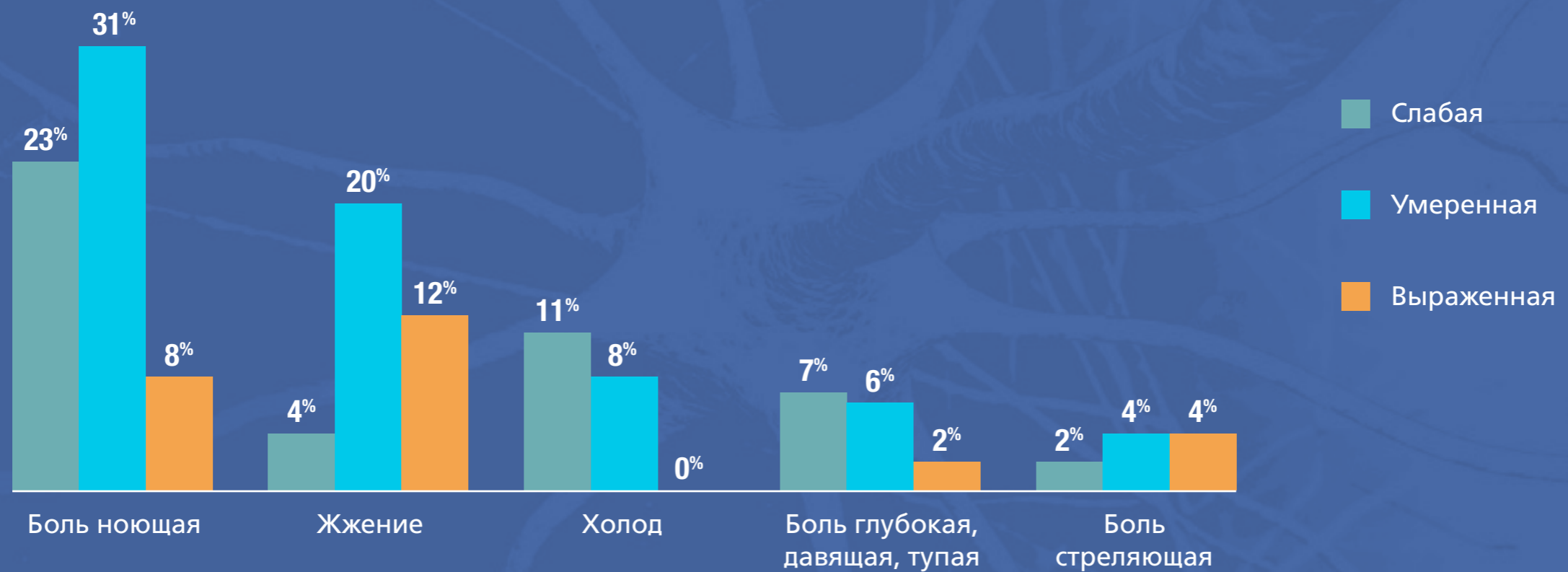
Болезненное ощущение холода — 11 пациентов (10,8%)

Стреляющие боли (невысокой интенсивности) — 5 пациентов (5,7%)

Глубокие тупые давящие боли — 8 пациентов (9,1%)



Болевые диабетические невропатии



Типичная диабетическая болевая полиневропатия

Хроническая
болевая ДПН (90%)

Стреляющие и жгучие боли, невысокой и средней интенсивности, в дистальных отделах ног, крайне редко рук.



Типичная болевая диабетическая полиневропатия

Фенотип типичной болевой ДПН

- Всегда дистально и симметрично
- Всегда в первую очередь в ногах
- Чувствительные нарушения преобладают над двигательными
- Поражение поверхностной (болевой и температурной) чувствительности преобладает над нарушением проприоцепции (вибрационная чувствительность и суставно-мышечное чувство)
- Развивается не остро, а постепенно

Диагностика типичной болевой ДПН

- Типичная позитивная невропатическая симптоматика (жалобы больных)
Боль, жжение, онемение, парестезии
- Неврологический дефицит (негативная невропатическая симптоматика)
Нарушения чувствительности всех модальностей
Снижение или отсутствие рефлексов: ахиллов, коленный, снижение силы мышц в ногах
- Электромиография
Амплитуда, латенция, скорость проведения возбуждения при стимуляции двигательных и чувствительных нервов
- Количественное сенсорное тестирование
Исследование порогов чувствительности различных модальностей (болевая, температурная, вибрационная)
- Электрокардиография
Исследование variability сердечного ритма





Как узнать, что боль при диабетической полиневропатии — невропатическая?

ОТВЕТЫ:

«Это и так понятно»

«Сделать электромиографию»

«Ответить на шкалу невропатической боли»

DN4

Новый опросник для диагностики нейропатической боли

Пожалуйста, заполните этот опросник, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных ниже вопросах.

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Часть 1: Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или несколькими из следующих определений:

- 1) Ощущение жжения
- 2) Болезненное ощущение холода
- 3) Ощущение как от ударов током

Да	Нет
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Часть 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

- 4) Пощипыванием, ощущением ползания мурашек
- 5) Покалыванием
- 6) Онемением
- 7) Зудом

Да	Нет
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DN4

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Часть 3: Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

8) Пониженная чувствительность к прикосновению

Да Нет

9) Пониженная чувствительность к покалыванию

Часть 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

10) Проведя в этой области кисточкой

Да Нет

При ответе «Да» на 4 и более вопросов, диагноз «нейропатическая боль» вероятен в 86% случаев

Шкалы оценки интенсивности боли

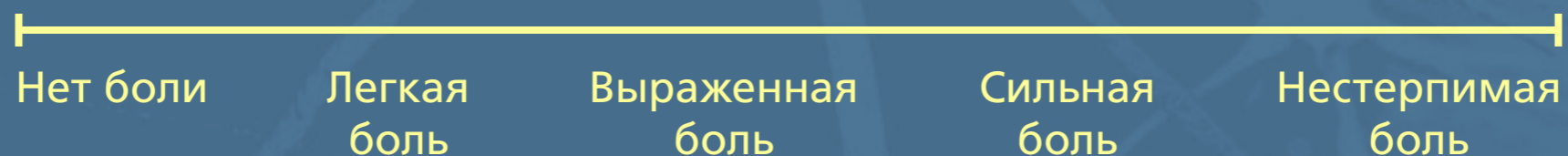
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)



0-10 Цифровая шкала интенсивности боли



Вербально-рейтинговая шкала (ВРШ)



Хроническая болевая ДПН

Распространенность: 16%

12.5%

никогда не говорили
о болях врачам

39.3%

никогда не получали
лечения по поводу боли

Способна ли патогенетическая терапия диабетической полиневропатии уменьшить боль?

ОТВЕТЫ:

«Не способна»

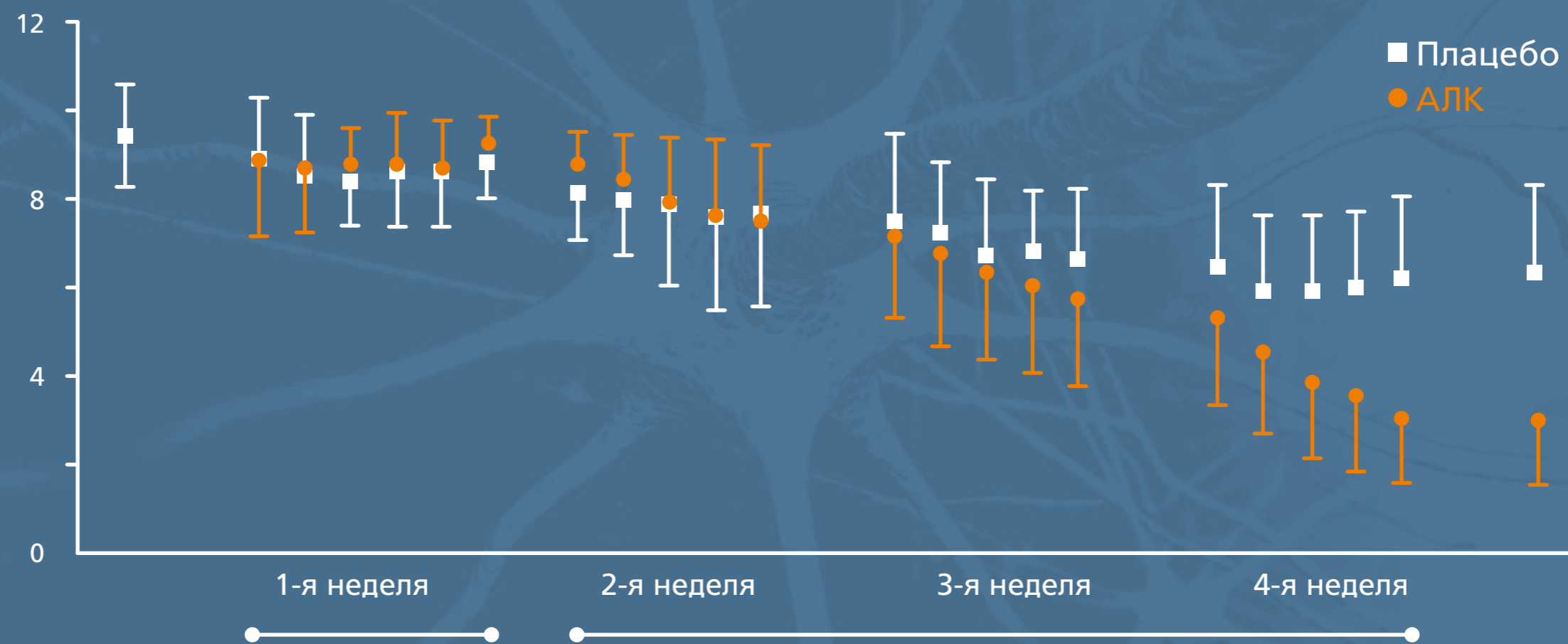
«Делает это быстро»

«Делает это очень медленно и недостаточно выражено»

Нарушения микроциркуляции



АЛК внутривенно



Счет «Стреляющая боль»

Динамика (=0... 3,66)

Первый визит



Плацебо

Рандомизация

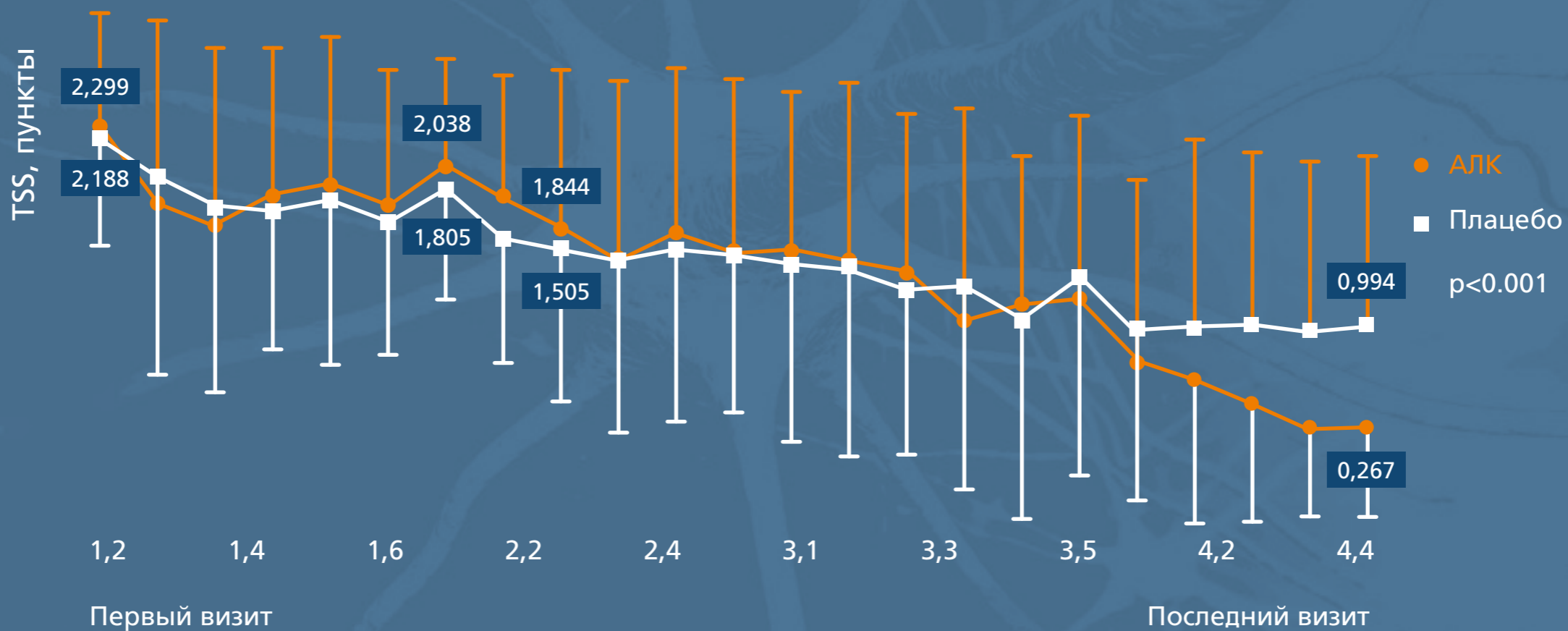


Двойная слепая фаза

Последний
визит

Счет «Стреляющая боль»

Динамика (=0... 3,66)



Атипичная диабетическая полиневропатия

Атипичная диабетическая полиневропатия

Диабетические невропатии Тонких волокон (< 1%)

- Острая болевая полиневропатия Элленберга
- Острая болевая невропатия тонких волокон, связанная с нормализацией углеводного обмена

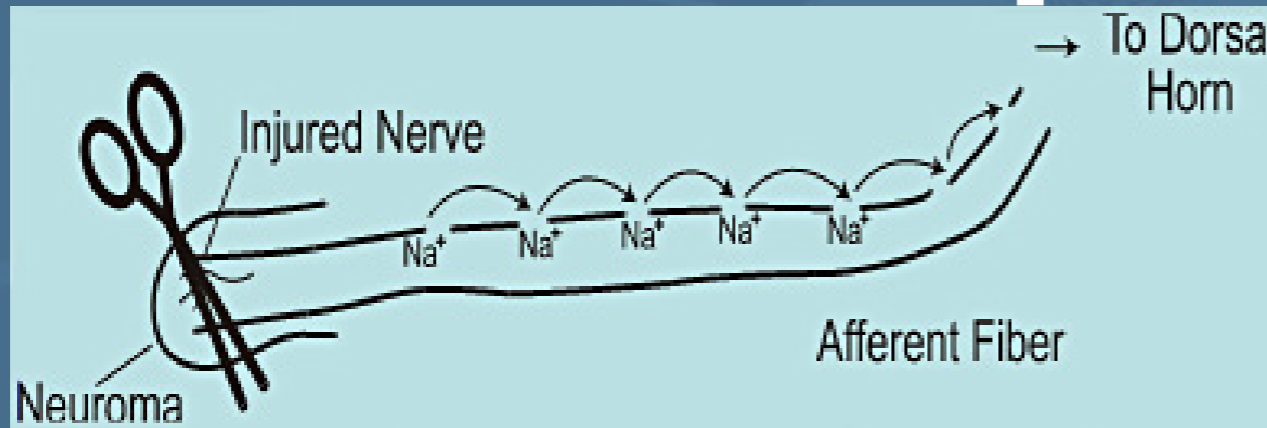
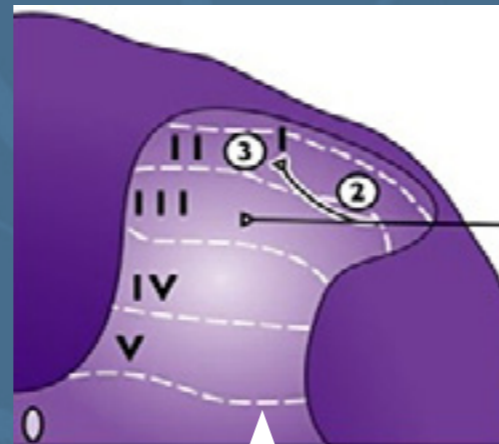
Преимущественно жгучая боль, очень высокой интенсивности, в дистальных отделах ног и рук



Механизмы развития периферической невропатической боли

ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ:

- Сенситизация нейронов заднего рога и феномен взвинчивания (глутамат)
- Утрата ингибиторных механизмов (ГАМК, глицин)
- Клеточно-архитектурная реорганизация



ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ:

- Эктопические разряды
- Эфаптическое возбуждение
- Экспрессия ионных каналов
- Сенситизация ноцицепторов альгогенами

ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ:

Увеличение возбуждающих и уменьшение тормозных надсегментарных влияний

Какая группа препаратов самая эффективная при лечении болевой диабетической полиневропатии?

ОТВЕТЫ:

«Антиконвульсанты»

«Антидепрессанты»

«НПВС»



Фармакотерапия невропатической боли

Центральная
сенситизация

Ca^{2+}

Габапентин
Прегабалин
(ЛИРИКА)



Периферические
механизмы

Na^{+}

Нисходящие ингиби-
торные влияния
(НА, Серотонин,
Опиоиды)

Амитриптилин
СИОЗСН
Опиоиды
Трамадол

Лидокаин
Карбамазепин
Ламотриджин
Окскарбазепин
Топирамат
Габапентин
Прегабалин
(ЛИРИКА)

Антиконвульсанты при невропатической боли

1940-е

Фенитоин
при тригеминальной
невралгии

**1960-
наст.вр.**

Карбамазепин
при тригеминальной
невралгии

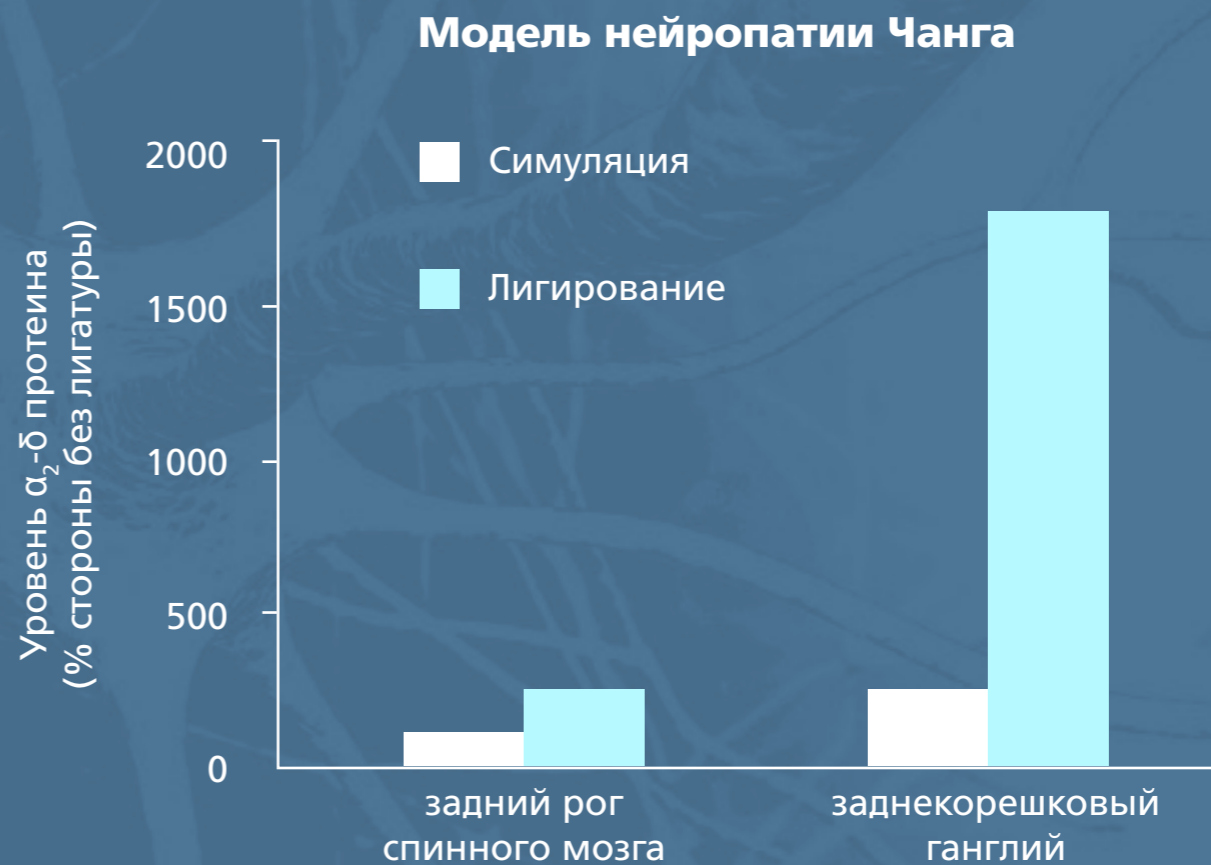
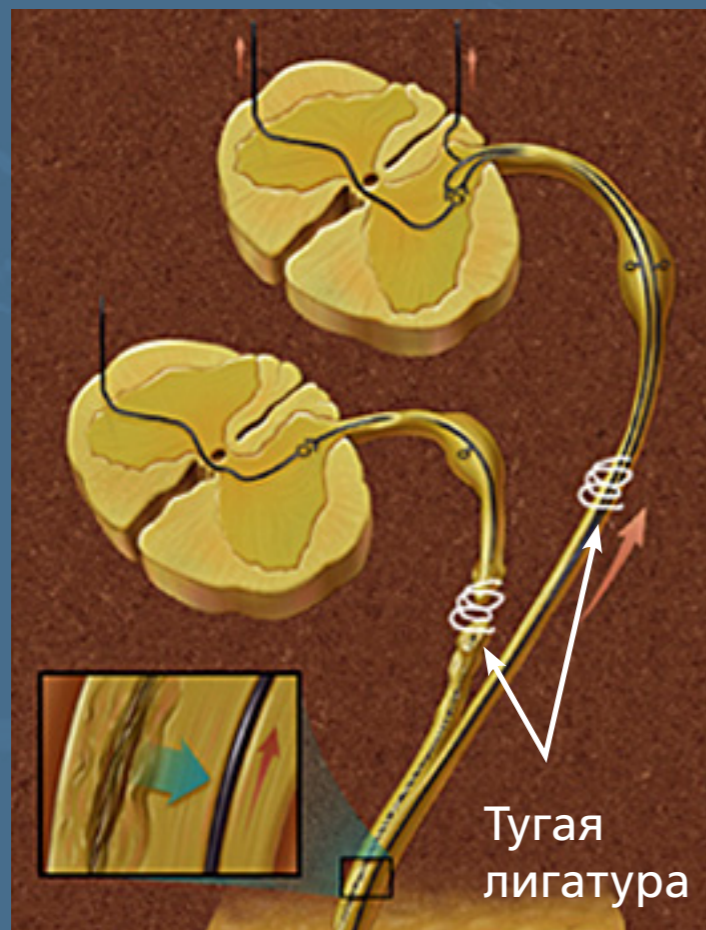
**1970-
наст.вр.**

Габапентин

**2000-
наст.вр.**

**Прегабалин
(ЛИРИКА)**

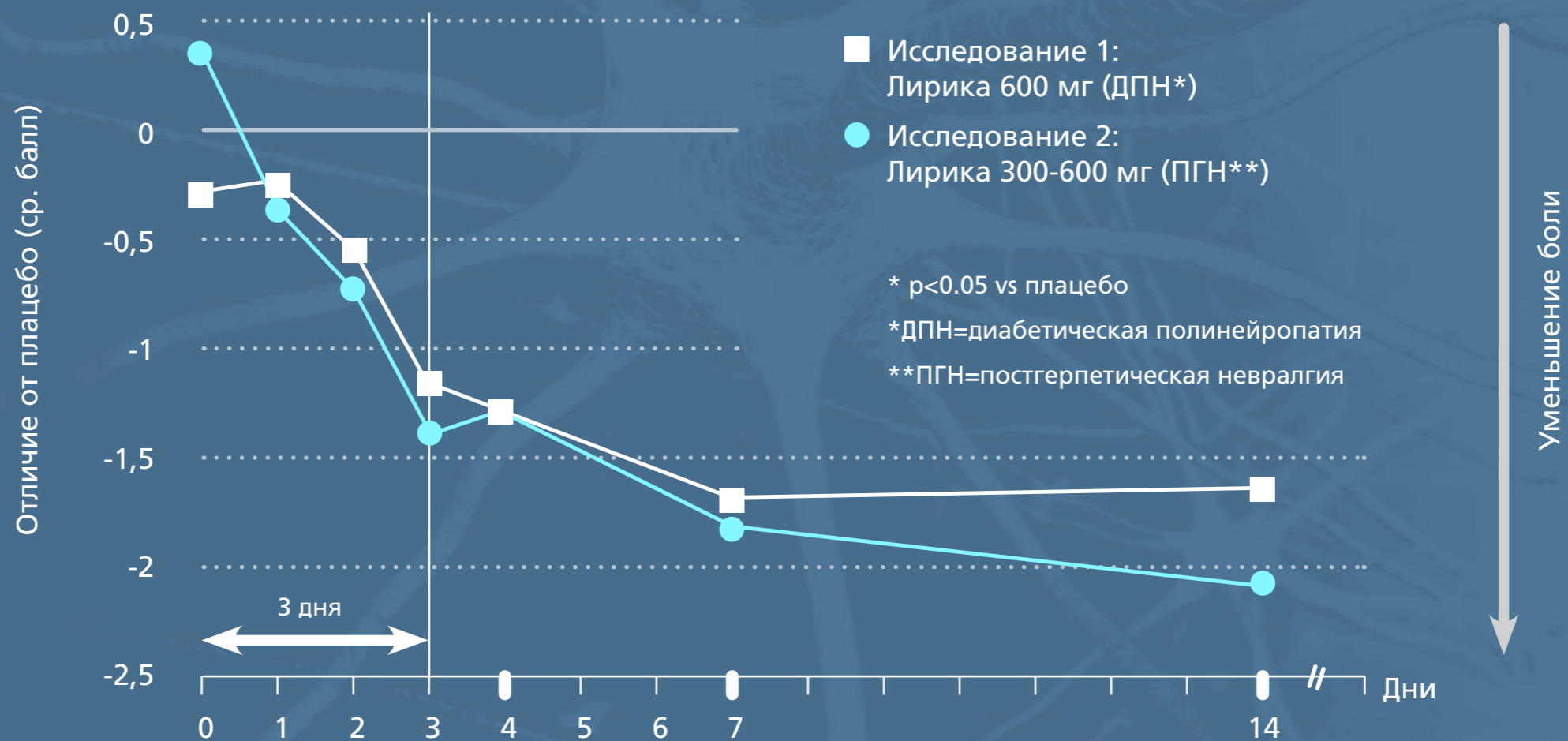
Альфа₂-дельта протеин в патогенезе невропатической боли



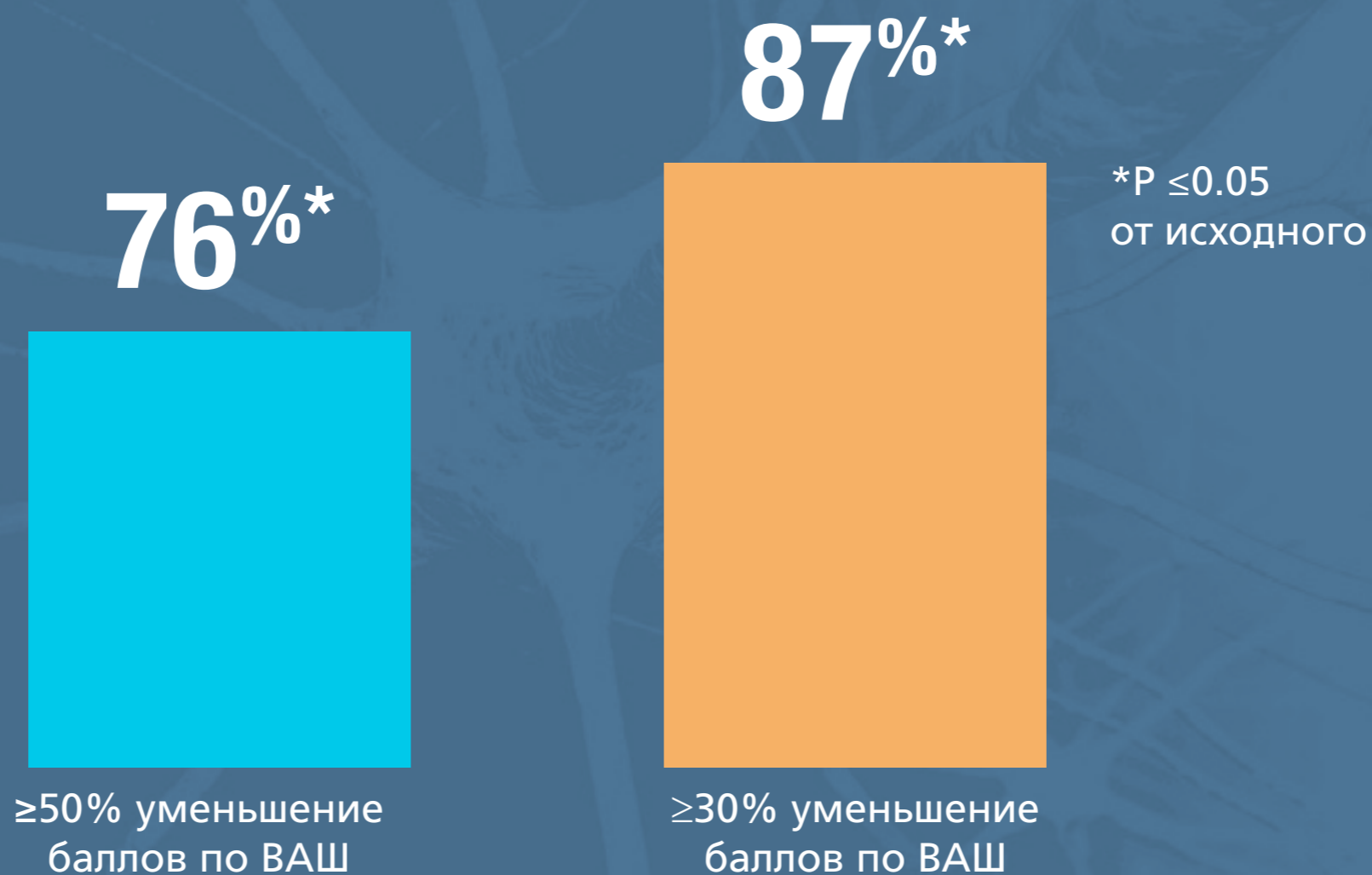
Увеличение α_2 - δ протеина в спинном мозге & заднекорешковом ганглии (на стороне лигирования)
Антагонист α_2 - δ протеина уменьшает и α_2 - δ протеин и невропатическую боль у крыс

Лирика эффективна уже в первые 3 дня терапии

Изменение интенсивности боли по шкале ВАШ по сравнению с плацебо

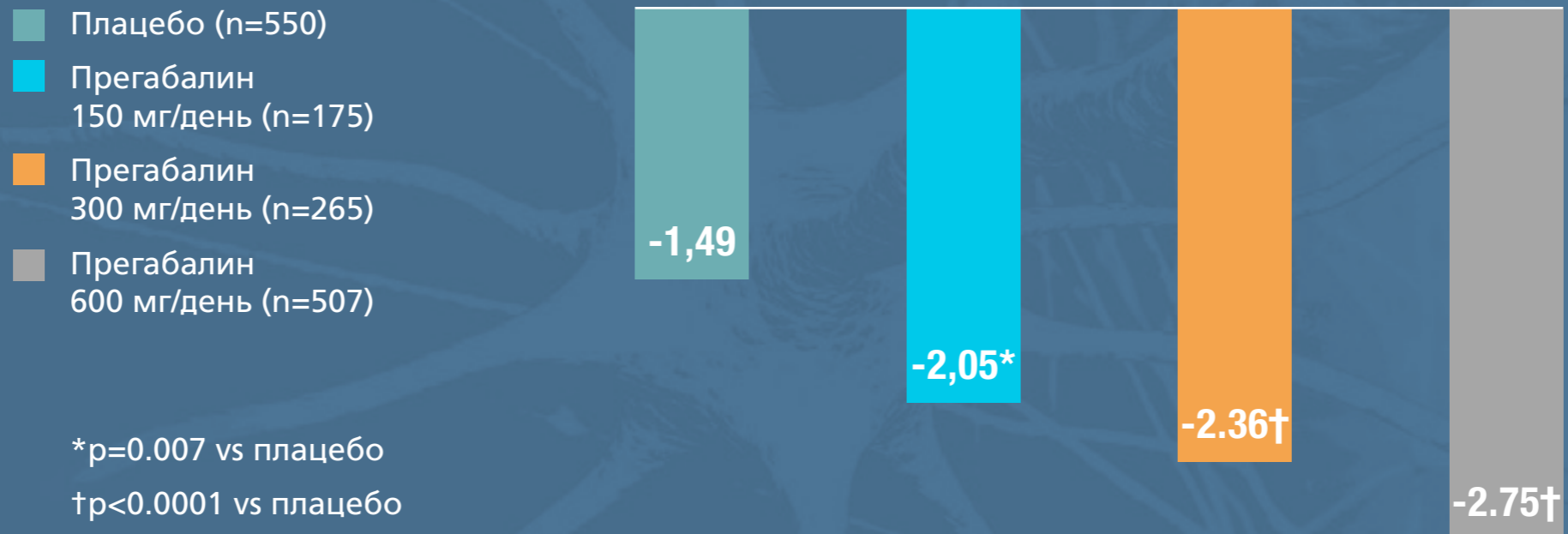


Процент пациентов, ответивших на терапию Лирикой



Прегабалин при ДПН

Среднеквадратичный результат (абс. ед.)



Прегабалин достоверно уменьшает интенсивность боли, вызванной диабетической периферической невропатией

Снижение интенсивности боли прямо пропорционально увеличению дозы

Процент больных с нарушением сна, вызванным болью, также достоверно уменьшился

Невропатическая боль и коморбидные ей состояния

Улучшение сна и снижение уровня тревоги у пациентов с центральной невропатической болью на фоне терапии прегабалином¹



Нарушения сна и тревога — коморбидные состояния, которые часто возникают у пациентов с невропатической болью²

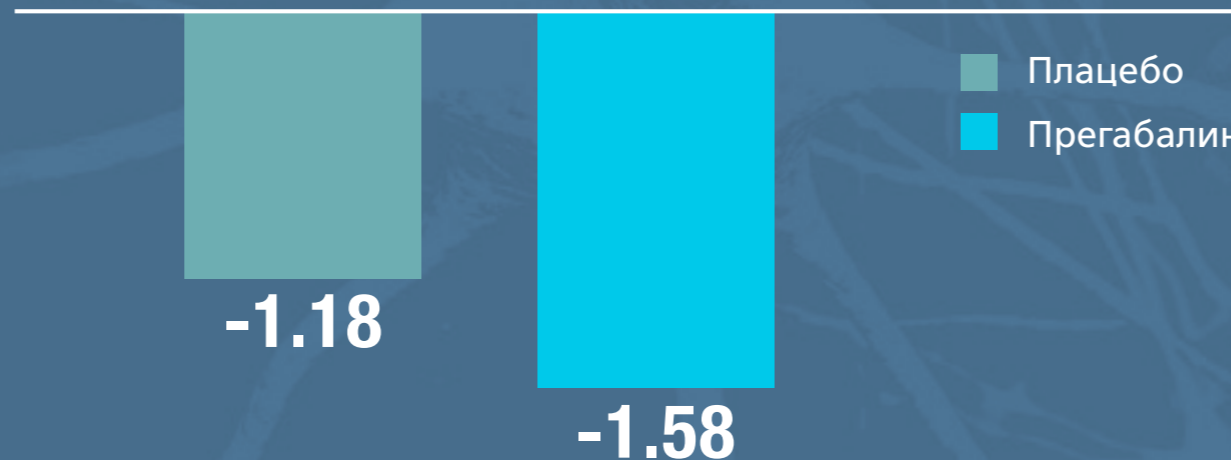
Прегабалин достоверно снижает уровень тревоги и улучшает сон (vs плацебо)¹

1. Siddall PJ, et al. Neurology. 2006;67(10):1792-800. 2. Meyer-Rosberg K, et al. Eur J Pain. 2001;5(4):379-89.

Невропатическая боль и коморбидные ей состояния

Улучшение сна и снижение уровня тревоги у пациентов с центральной невропатической болью на фоне терапии прегабалином¹

Госпитальная шкала тревоги и депрессии
(изменения относительно начального уровня)
Скорректированные различия 1.1, $p=0.043$



Нарушения сна и тревога — коморбидные состояния, которые часто возникают у пациентов с невропатической болью²

Прегабалин достоверно снижает уровень тревоги и улучшает сон (vs плацебо)¹

1. Siddall PJ, et al. Neurology. 2006;67(10):1792-800. 2. Meyer-Rosberg K, et al. Eur J Pain. 2001;5(4):379-89.

Европейские рекомендации по лечению невропатической боли

Невропатическая боль при	Препараты первой линии терапии	Препараты второй и третьей линии терапии
Постгерпетической невралгии	Прегабалин (Лирика) Габапентин Лидокаин местно	Капсаицин, Опиоиды, Трамадол, Вальпроаты
Тригеминальной невралгии	Карбамазепин Окскарбазепин	Хирургическое лечение
Болевые полиневропатии	Прегабалин (Лирика) Габапентин ТЦА	Ламотриджин, Опиоиды, СИОЗСН, Трамадол
Центральная невропатическая боль	Амитриптилин Прегабалин (Лирика) Габапентин	Каннабиноиды, Ламотриджин, Опиоиды

Обзор международных рекомендаций

ЕВРОПЕЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ СООБЩЕСТВ 2006

Прегабалин является препаратом выбора для лечения:

- Периферической невропатии (класс I, уровень доказательности A)
- Постгерпетической невралгии (класс I, уровень доказательности A)
- Федерация считает прегабалин препаратом с хорошо доказанной эффективностью (класс I, уровень доказательности A)

АМЕРИКАНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕВРОЛОГИИ 2004

Прегабалин рекомендуется Академией для лечения постгерпетической невралгии

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ (РОИБ)

Прегабалин является препаратом первого выбора для лечения нейропатической боли

МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ БОЛИ 2007

Прегабалин является препаратом выбора для лечения нейропатической боли

Эти рекомендации приняты также:

- Американским обществом боли
- Канадским обществом боли
- Финским обществом боли
- Латиноамериканской Федерацией — Частью Международной ассоциации по изучению боли
- Мексиканским обществом боли
- Австралийским обществом боли

КАНАДСКОЕ ОБЩЕСТВО БОЛИ 2007

Прегабалин является препаратом выбора в качестве анальгетика для лечения хронической нейропатической боли

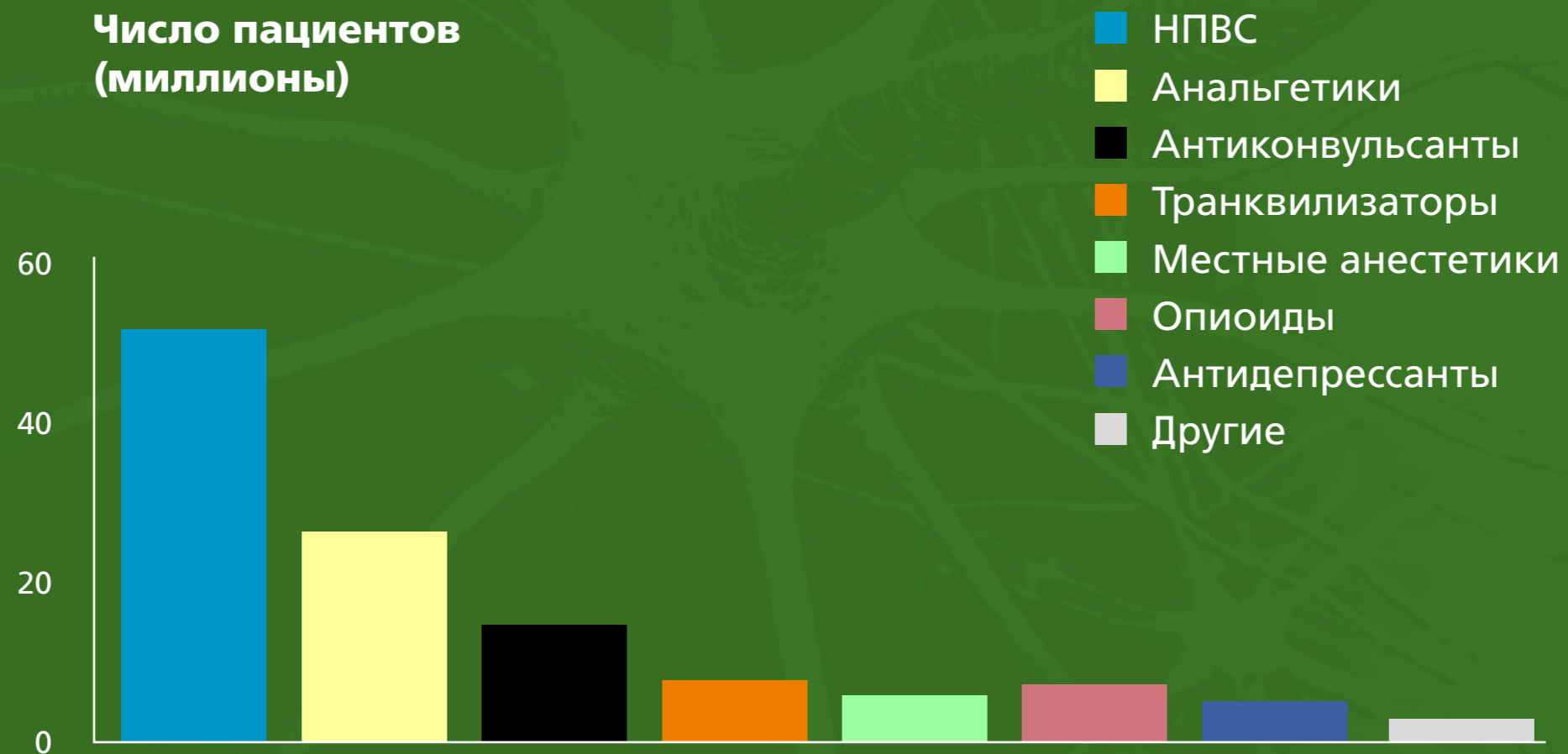


Рекомендации Американской Академии Неврологии (The American Academy of Neurology (AAN) по лечению болевой диабетической полиневропатии (2011 год)

Прегабалин единственный препарат с доказанной эффективностью уровня А и поэтому может быть рекомендован в качестве первой линии терапии болевой диабетической полиневропатии.

Другие препараты имеют уровень доказательности эффективности В и могут рассматриваться в качестве второй линии терапии. К ним относятся: венлафаксин, дулоксетин, amitриптилин, габапентин, вальпроаты, некоторые опиоиды, капсаицин, декстрометорфан.

Частота назначения врачами различных препаратов для лечения невропатической боли



НПВП в лечении невропатической боли



Pain 73 (1997) 123-138

Review Article

PAIN

A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain
and complex regional pain syndromes

Wade S. Kingery^{a,b,*}

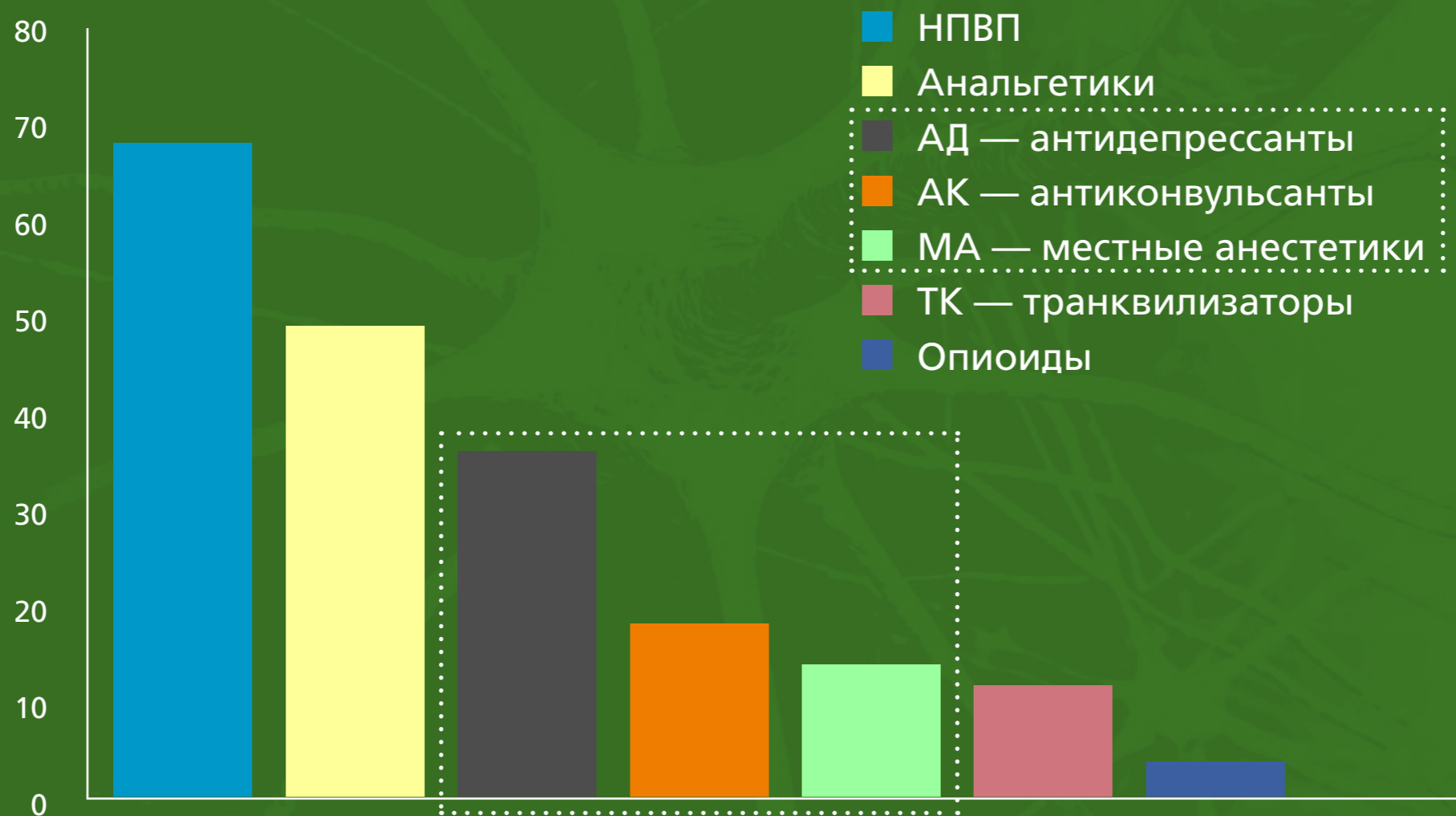
^aPhysical Medicine and Rehabilitation Service (117), Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, 3801 Miranda Ave., Palo Alto, CA 94304, USA

^bDivision of Physical Medicine and Rehabilitation, Department of Functional Restoration, Stanford Medical School, Stanford, CA, USA

По данным рандомизированных контролируемых исследований
НПВП практически не эффективны в терапии невропатической боли



Предшествующая медикаментозная терапия у больных в исследовании EPIC



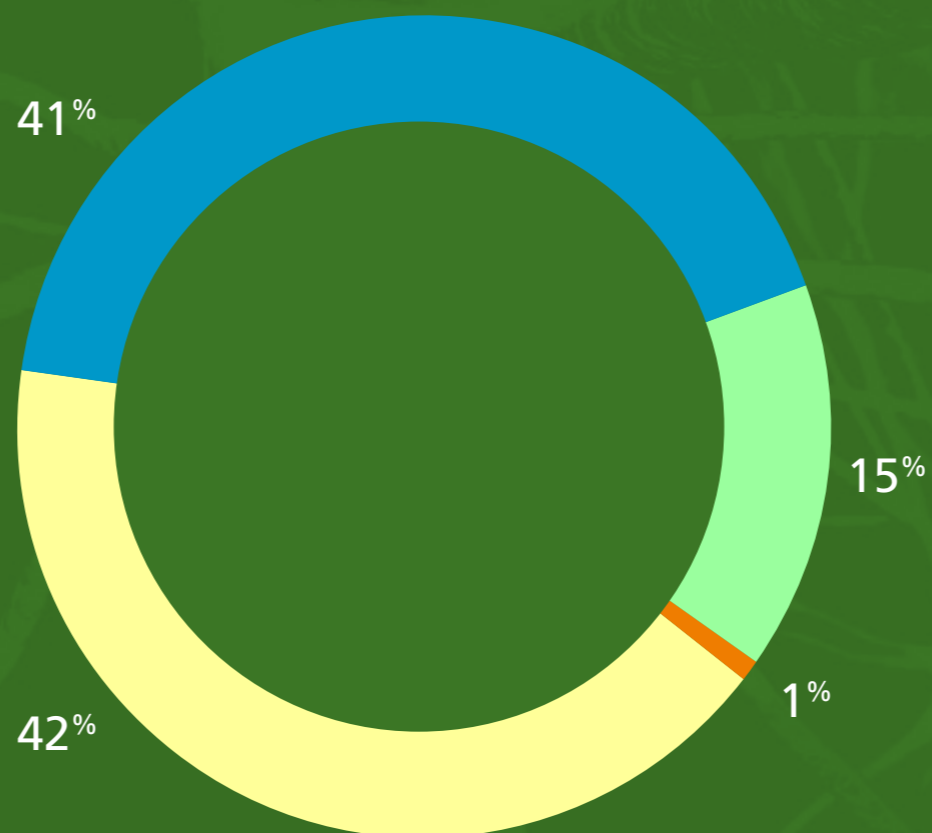
Более 50% пациентов продолжают испытывать боль на фоне терапии

Средняя оценка тяжести боли за день

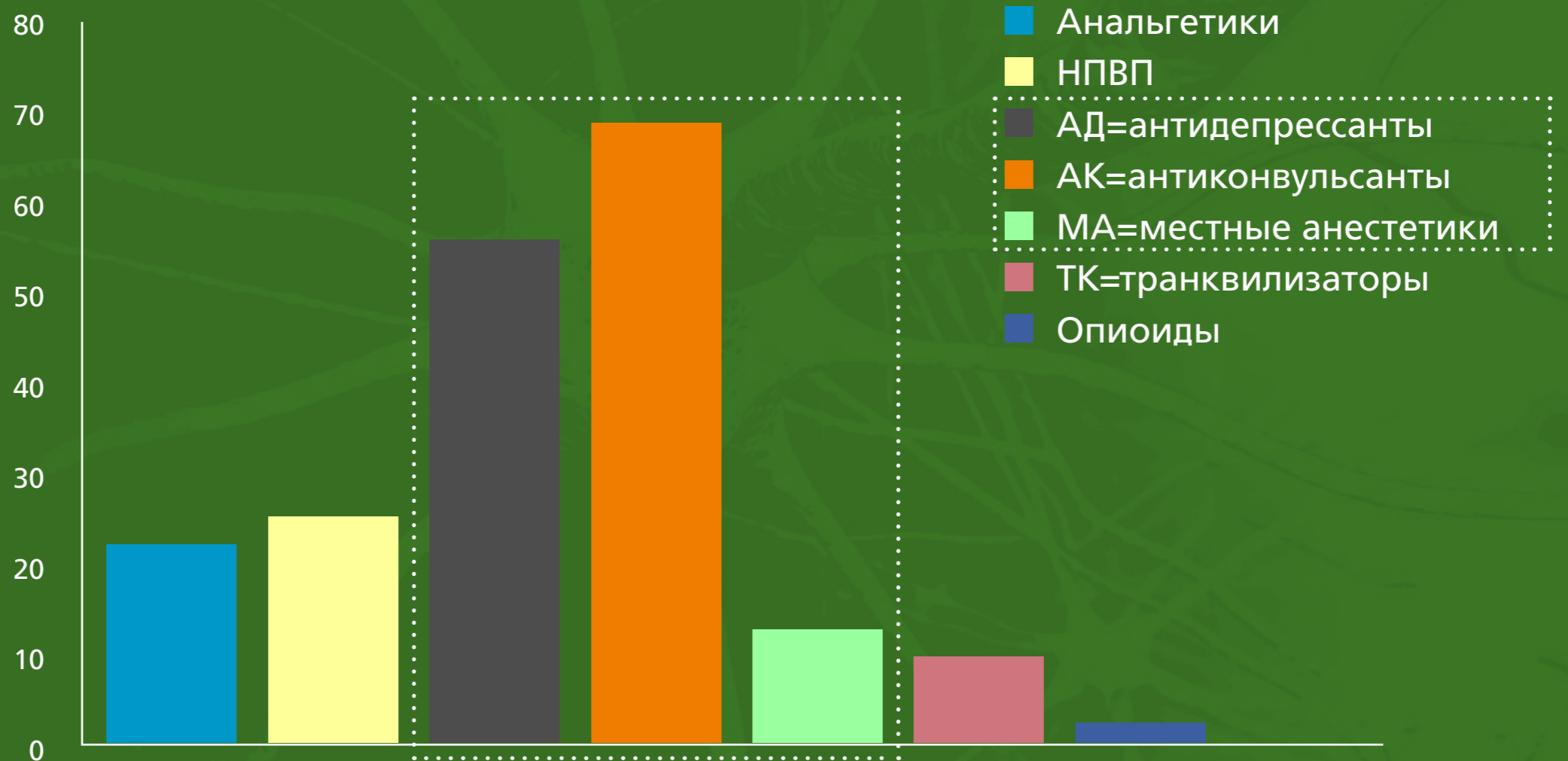
- Легкая
- Средняя
- Сильная
- Неизвестно

n=194

Средняя и сильная
боль — 57%



Диабетическая полиневропатия, планируемая медикаментозная терапия



**Можно ли сочетать прегабалин
с другими препаратами, уменьшающими
невропатическую боль при ДПН?**

ОТВЕТЫ:

«Только с местными анестетиками»

«Нельзя»

«Со всеми, кроме других антиконвульсантов»



Комплексная фармакотерапия невропатической боли

Прегабалин + лидокаин

Прегабалин + ТЦА, дулоксетин

Прегабалин + опиоиды

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: лечение типичной болевой дпн

Патогенетическая терапия

↓
Специфичность
Медленный эффект

Болевой синдром

↑
Лечение боли

Действие на разные
уровни ноцицепции



Современная патогенетическая и симптоматическая фармакотерапия ДПН позволяет уменьшить болевой синдром и улучшить состояние больных



До лечения



После лечения