

УДК: 616.379-008.64:616.8-009.7]-08 DOI: <https://doi.org/10.20998/ВМРР.2024.01.09>В. В. Грабар¹, В. І. Смолянка¹, Б. А. Булеца¹, О. Р. Пулик¹, І. М. Пукаляк², Н. В. Софілканич¹¹ ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна.² КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОР, Ужгород, Україна.**ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ БОЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З ДІАБЕТИЧНОЮ ПОЛІНЕВРОПАТІЄЮ: НОВІ ПІДХОДИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ***Анотація*

Вступ. Діабетична сенсомоторна поліневропатія є одним із найчастіших ускладнень цукрового діабету (ЦД), яка збільшує ризик смертності, погіршує якість життя, а також підвищує економічні витрати на лікування больового синдрому чи боротьбу з діабетичною стопою. Діабетична поліневропатія (ДП) залишається викликом для лікарів через широкий арсенал лікарських засобів та альтернативних методів лікування, більшість із яких не показали ефективність у клінічних дослідженнях та не відповідають постулатам доказової медицини.

Мета роботи полягала в аналізі та систематизації даних сучасної літератури в рамках доказової медицини для лікування ДП. Було проаналізовано дані літератури, виокремлення та нотування інформації із статей, користуючись пошуковою системою по біомедичним дослідженням PubMed щодо ефективності медикаментозного та немедикаментозного лікування даної проблеми. Встановлено, що адекватний глікемічний контроль зменшує прогресування ускладнень, особливо при ЦД 1 типу. Проведені клінічні дослідження не підтверджують ефективність патогенетичної терапії у боротьбі з наслідками ЦД, тому, через брак доказів поки не доцільно рекомендувати даний ряд препаратів для профілактики ускладнень діабету. Основним інвалідизуючим фактором при ДП є нейропатичний біль, який в комплексі з мікроеваскулярними ускладненнями значно погіршує якість життя пацієнта. Серед доказових медикаментозних методів терапії нейропатичного больового синдрому лідерами залишаються антиконвульсанти, антидепресанти та зрідка опіоїди. Немедикаментозна терапія у вигляді фізичних, механічних та хімічних методів впливу на організм людини, зокрема на уражені нерви, може бути рекомендована як додаткова до медикаментозної для полегшення больового синдрому.

Ключові слова: діабетична поліневропатія, цукровий діабет, біль, полінейропатія, антиконвульсанти, антидепресанти, нейропатичний біль.

V. Hrabar¹, V. Smolanka¹, B. Buletsa¹, O. Pulyk¹, I. Pukaliak², N. Sofilkanych¹¹ SHEE "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine.² Municipal non-profit enterprise "Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andriy Novak" of the Transcarpathian Regional Council, Uzhhorod, Ukraine.

UDC: 616.379-008.64:616.8-009.7]-08

OPTIMIZATION OF PAIN THERAPY IN PATIENTS WITH DIABETIC POLYNEUROPATHY: NEW APPROACHES AND PERSPECTIVES*Summary*

Introduction. Diabetic sensorimotor polyneuropathy is one of the most common complications of diabetes mellitus, which increases the risk of mortality, worsens the quality of life, and increases the economic costs of treating pain or managing diabetic foot. Diabetic polyneuropathy remains a challenge for physicians due to the wide range of medications and alternative treatments, most of which are not effective in clinical trials and do not meet the tenets of evidence-based medicine.

The purpose of the study was to analyze and systematize the data from the current literature in the framework of evidence-based medicine for the treatment of diabetic polyneuropathy. The literature data were analyzed, and information from articles was extracted and annotated using the PubMed biomedical research search engine for the effectiveness of drug and non-drug treatment of this problem. It has been established that adequate glycaemic control reduces the progression of complications, especially in type 1 diabetes mellitus. Clinical trials do not confirm the effectiveness of pathogenetic therapy in combating the consequences of diabetes, so due to the lack of evidence, it is not yet advisable to recommend this range of drugs for the prevention of diabetes complications.

The main disabling factor in diabetic polyneuropathy is neuropathic pain, which, in combination with microvascular complications, significantly worsens the patient's quality of life. Anticonvulsants, antidepressants, and occasionally opioids remain the leaders among evidence-based drug therapies for neuropathic pain. Non-pharmacological therapy in the form of physical, mechanical, and chemical methods of influencing the human body, in particular the affected nerves, can be recommended as an addition to drug therapy to alleviate pain. The work is aimed mainly at practitioners to familiarise them with the current international understanding of this problem and ways to combat it.

Keywords: diabetic polyneuropathy, diabetes mellitus, pain, polyneuropathy, anticonvulsants, antidepressants, neuropathic pain.

Вступ. Діабетична невропатія – це синдромокомплекс субклінічних чи клінічних ознак, що виникає внаслідок дифузних або вогнищевих пошкоджень нервових волокон при тривалій гіперглікемії. Щороку кількість пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) збільшується, а відтак зростає і частка пацієнтів із ускладненнями, зокрема з діабетичною невропатією [1]. Зростання рівня захворюваності та поширеності ЦД разом із діабетичними ускладненнями веде за собою значне погіршення якості життя пацієнта, його родини, а також призводить до суттєвих економічних втрат. Для уникнення призначення лікарських засобів, які не входять у міжнародні протоколи боротьби з діабетичними ускладненнями та не підтвердили свою ефективність у клінічних дослідженнях слід проаналізувати сучасні погляди на лікування діабетичних невропатій, щоб мінімізувати поліпрагмацію.

Багато вчених вивчають вплив різних лікарських засобів на патогенетичну ланку розвитку діабетичних ускладнень для затримки розвитку невропатії та покращення якості і тривалості життя пацієнта. В дослідженнях вивчався ефект від лікування нуклеотидами, які показали, що в комплексній терапії дані препарати можуть попереджувати розвиток ускладнень при ЦД [2]. Досліджено позитивний ефект від застосування уридину та поляризуючого світла у пацієнтів із діабетичною поліневропатією (ДП) [3]. Також показано роль вітамінотерапії у функціонуванні та регенерації периферичних нервів при ДП [4]. В проведених дослідженнях вивчався вплив антихолінестеразних препаратів на перебіг ДП і встановлено, що вони сприяють ефективному покращенню

клінічного перебігу захворювання зі зменшенням нейропатичних скарг та проявів і можуть використовуватися у комплексному лікуванні поліневропатії [5]. Згідно опублікованих даних та висновків вчених, перераховані групи лікарських засобів мають вплив на діабетичну невропатію покращуючи стан нервової системи у пацієнтів. В численних роботах було показано основні патогенетичні ланки розвитку діабетичних ускладнень, а також шляхи можливого медикаментозного втручання для затримки останніх. Однак, сучасна світова література має брак доказів щодо ефективності медикаментозного впливу на патогенетичну ланку розвитку діабетичних ускладнень [6, 7]. Останні огляди літератури також вказують на стрімкий розвиток методів обстеження пацієнтів із діабетичними ускладненнями, показують розуміння різних патогенетичних механізмів розвитку ускладнень, а також можливість покращити тривалість та якість життя пацієнтів в основному використовуючи тільки етіологічну та симптоматичну терапію [8, 9].

Найчастішим варіантом діабетичних невропатій є дистальна сенсомоторна поліневропатія, частота якої складає 72 % [10]. У третини пацієнтів, які страждають дистальною сенсомоторною ДП виникає так званий нейропатичний біль, який більш поширений при ЦД типу 2 ніж типу 1 [11]. Нейропатичний біль розвивається на тлі пошкодження нервових волокон в умовах тривалої гіперглікемії. Насамперед, уражаються волокна типу С та А δ , які є провідниками больової та температурної чутливості. Стоншення та пошкодження інтрадермальних волокон типу С спостерігається вже на стадії предіабету [12]. При розвитку діабетичної дистальної

сенсомоторної поліневропатії внаслідок ураження вищеописаних волокон виникає позитивна симптоматика, яка характеризується болем, поколюванням, печінням, алодинією тощо. З розвитком ЦД та його ускладнень з часом приєднується негативна сенсорна симптоматика (гіпестезія тощо), яка є наслідком пошкодження більш мієлінізованих нервових волокон. Нейропатичний біль є одним із інвалідизуючих факторів, який призводить до значного погіршення якості життя пацієнта. Оскільки даний тип болю є хронічним, то звичайно, що він негативно впливає не тільки на фізичну активність пацієнта, але й порушує сон, викликає депресію та знижує когнітивні властивості.

Незважаючи на бурхливий розвиток науки та глибоке розуміння біохімічних, морфологічних та патофізіологічних основ розвитку діабетичних ускладнень, в сучасній літературі недостатньо даних щодо ефективних методів лікування діабетичної невропатії, які впливали б на етіологічну чи патогенетичну ланки розвитку останньої.

Мета дослідження. Пошук та узагальнення сучасних доказових методів лікування при діабетичних невропатіях задля отримання комплексного розуміння ефективних методів лікування цього стану.

Матеріали та методи. Для пошуку літератури ми використовували пошукову систему по біомедичним дослідженням PubMed, шукаючи статті із ключовими словами «diabetic neuropathy», «diabetic polyneuropathy» за період 2018–2023 рр.

Результати та обговорення.

Лікування діабетичної невропатії: підходи та препарати

Дослідження показали, що жорсткий глікемічний контроль суттєво затримує розвиток діабетичної невропатії. Особливо ці відмінності помітні у пацієнтів із ЦД типу 1 [13, 14].

З метою зменшення прогресування діабетичних ускладнень вивчався вплив на патогенетичну ланку інгібіторів альдозоредуктази, інгібіторів кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання, інгібіторів протеїнкінази С, інгібіторів оксидативного стресу. Однак, деякі групи препаратів так і не вийшли на стадію клінічних досліджень через високий токсичний ефект, а інші не показали терапевтичного впливу на перебіг діабетичних ускладнень.

Для боротьби з нейропатичним болем регуляторне схвалення від FDA (Food and Drug Administration), Health Canada та European Medicines Agency отримували прегабалін та дулоксетин. За даними численних досліджень прегабалін знижує вираженість больового синдрому щонайменше на 30–50 %. Дулоксетин в свою чергу також показав ефективність у лікуванні нейропатичного болю. Проведено багато мультицентрових рандомізованих досліджень, в яких показано, що дулоксетин в дозі 60–120 мг/добу значно зменшує прояви болю при невропатії порівняно з плацебо. Досліджено, що даний препарат також покращує якість життя у пацієнтів із невропатією [15].

За даними гайдлайнів Американської академії неврології [16], для лікування больової форми діабетичної невропатії

слід використовувати антиконвульсанти, антидепресанти, опіоїди, капсаїцин, ізосорбїду динїтрат та електростимуляцію.

Згідно цих даних, єдиним препаратом, що має рівень доказовості А в лікуванні больової форми діабетичної невропатії є прегабалін в дозі 300–600 мг/добу. Також, можна розглянути застосування габапентину в дозі 900–3600 мг/добу та вальпроату натрію 500–1200 мг/добу для терапії даної патології (Level B). Слід зауважити, що призначення вальпроату натрію потрібно уникати в жінок дітородного віку через його тератогенний ефект. За даними цих же гайдлайнів не рекомендується призначати пацієнтам із діабетичною невропатією окскарбазепін, ламотриджин та лакосамід (Level B).

Найбільш дослідженими антидепресантами в лікуванні нейропатичного болю є дулоксетин 60–120 мг/добу, венлафаксин 75–225 мг/добу та амїтриптилін 25–100 мг/добу (Level B) [17]. Поки немає достатньо даних, які б вказували на перевагу одного з цих препаратів над іншими. Щодо інших антидепресантів (включаючи дезїпрамін, імїпрамін, флуоксетин та ін.), то немає достатньо доказів, які б підтверджували чи спростовували ефективність названих препаратів у боротьбі з нейропатичним болем.

Лікування хронічного больового синдрому при діабетичній невропатії (за рекомендаціями гайдлайнів Американської академії неврології) може бути доповнене опіоїдами, а саме: декстрометорфаном (400 мг/добу), сульфатом морфіну (до 120 мг/добу), трамаолом (210 мг/добу) та оксикодоном (до 120 мг/добу) (Рівень B) [18]. Перевагу одного з цих препаратів

над іншими потрібно ще вивчати. Також, слід нагадати, що тривале використання препаратів даної групи призводить до виникнення толерантності та частого нарощування дози.

Інші препарати, які можуть розглядатися для боротьби з хронічним больовим синдромом є топічні агенти, а саме: капсаїцин 0,075 % та ізосорбїду динїтрат (Level B). Дані рекомендації вказують, що для лікування больової ДП не слід використовувати пентоксифілін, клонїдин та мексилетин, а також недостатньо даних, які б вказували на користь чи неефективність від призначень вітамінів та альфа-ліпоевої кислоти.

Оглянувши рекомендації лікування нейропатичного болю при діабетичній невропатії стає зрозумілим, що найбільшу доказову базу та ефективність показав прегабалін. Дія прегабаліну виникає внаслідок зв'язування останнього з додатковою $\alpha 2\text{-}\delta$ субодиницею потенціалзалежних кальцієвих каналів, тим самим змешуючи надходження Ca^{2+} в терміналі нервів і модулюючи вивільнення нейромедіаторів, що зменшує збудливість нейронів. Визначившись із препаратом слід вибрати найбільш оптимальну дозу для лікування больового синдрому. Було проведено систематичний огляд, в якому порівнювали ефективність, безпечність та переносимість прегабаліну при лікуванні нейропатичного болю, зокрема больової форми діабетичної невропатії [19]. Він включав 45 досліджень тривалістю від 2 до 16 тиж. В них прегабалін призначався в дозі від 150 до 600 мг/добу. Результати названого огляду свідчать, що прегабалін показав свій терапевтичний ефект при всіх досліджуваних дозах, тобто 150, 300 та 600

мг/добу. Позитивний ефект від прегабаліну є дозозалежним і значно перевищує плацебо. Обидва режими, тобто 2- та 3-кратний прийом прегабаліну в дозі 600 мг/добу показали неабияку перевагу над групою плацебо. Доза 300 мг/добу показала значний ефект тільки при 3-кратному прийомі порівняно з плацебо, оскільки 2-кратний прийом встановленої дози був лише в одному дослідженні.

В деяких дослідженнях вивчалася швидкість настання ефекту від призначеної терапії прегабаліном. Аналізи показують, що зменшення болю на $\geq 30\%$ при дозі прегабаліну 600 мг/добу відбувається в середньому на четвертий день лікування; при дозі 300 мг/добу – на п'ятий; при дозі 150 мг/добу – на тринадцятий; а в групі плацебо – на шестидесятий день. Зменшення болю на $\geq 50\%$ при дозі 600 мг/добу відбулося в середньому на шостий день від початку лікування, а при дозі 300 мг/добу – на дванадцятий. У досліджуваних пацієнтах також відмічалася загальне покращення стану здоров'я та покращення сну, що так само було дозозалежним та найкращий результат спостерігався у групі прегабаліну 600 мг/добу [20].

Беручи до уваги побічні ефекти, найчастіше у пацієнтів спостерігалися запаморочення, сонливість, збільшення маси та периферичні набряки. Згадані побічні прояви препарату показують дозозалежний вплив (більша частота побічних ефектів при дозі 600 мг/добу), які також чітко не залежали від кратності прийому препарату.

Габапентин має подібну дію до прегабаліну і в дозі 1200 мг/добу та вище показав перевагу над плацебо у зменшенні вираженості нейропатичного болю [21].

Амітриптилін, як представник трициклічних антидепресантів, у багатьох дослідженнях показав свою ефективність при лікуванні нейропатичного болю порівняно з плацебо. Згідно досліджень, вираженість больового синдрому при нейропатіях може зменшуватися до 63 %, але через свої значні антихолінергічні ефекти повинен з обережністю призначатися у літніх пацієнтів [21, 22].

Дулоксетин вважається препаратом першої лінії для лікування больової форми ДП. Огляд 2014 року, який включав 8 досліджень ($n = 2728$) показав 50 % зменшення больового синдрому при застосуванні дулоксетину в дозі 60 мг/добу протягом 12 тиж [21, 23].

Інші інгібітори зворотнього захоплення серотоніну та норадреналіну, такі, як венлафаксин та дезвенлафаксин, також показали перевагу над плацебо у зменшенні нейропатичного болю, але використовуються як друга лінія терапії незважаючи на кращу переносимість від амітриптиліну [21].

Отже, найефективнішими засобами лікування больової форми ДП виявилися габапентиноїди (прегабалін та габапентин), дулоксетин та амітриптилін. Дані препарати можна використовувати як препарати першої лінії терапії нейропатичного болю. Інші препарати, зокрема венлафаксин та дезвенлафаксин, також можуть використовуватися як препарати вибору, але, вже як препарати другої лінії терапії, ймовірно через обмежені дані щодо їх впливу на перебіг ДП. Призначення опіоїдів слід якнайдалі відтермінувати через вироблення толерантності та звикання.

Немедикаментозні засоби лікування больової форми діабетичної невропатії

Немедикаментозні методи терапії вважаються невід'ємною складовою допомоги пацієнтам із нейропатичним болем. Існує ряд праць, у яких вивчався вплив тих чи інших засобів на перебіг нейропатії. Зазвичай, тривалість лікування та спостереження за пацієнтами в даних дослідженнях була 8–12 тиж, що дозволило оцінити короткострокову перспективу даних методів.

Для зменшення болю у пацієнтів із больовою формою ДП все частіше використовуються різні імплантаційні або неімплантаційні девайси, які використовують електричний, хімічний чи інший ефекти з метою нейромодуляції [24]. Серед них найбільш популярними є черезшкірна електрична стимуляція нервів та стимуляція спинного мозку [25].

Метод черезшкірної електричної стимуляції нервів полягає в тому, що за допомогою електродів подається струм високої чи низької частоти або спалахи. Вважається, що черезшкірна електрична стимуляція нервів покращує мікроциркуляцію, підвищує рівень енкефалінів та ендорфінів, фактору росту нервів та зменшує запалення [26]. В дослідженнях зазначається, що за допомогою даного методу лікування спостерігається зменшення больового синдрому як при монотерапії, так і в комбінації з медикаментозною терапією. Однак, ефект від черезшкірної електричної стимуляції є нетривалим і нема консенсусу щодо ефективності цього методу для лікування болю [25, 27]. Стимуляція спинного мозку побудована на теорії вхідних воріт Мельзака та Волла

та полягає в імплантації електродів в епідуральний простір через які подається струм різної частоти. Електрична стимуляція активує волокна А β в задньому канатику спинного мозку, що, в свою чергу, зменшує активність нейронів заднього рогу і блокує проходження больових імпульсів по спинному мозку. За допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії було показано, що у пацієнтів, яким проводилася звичайна стимуляція спинного мозку через низхідні серотонінові та норадреналінові шляхи відбувалася активація супраспінальних відділів, які модулюють больову передачу в задніх рогах [28]. За допомогою даного методу можна суттєво звільнитися від больового синдрому, на що вказують дослідження, що полегшення болю відбувається до 36 % вдень та 31 % вночі [29]. Попри те, що даний метод показав свою ефективність у пацієнтів із ДП, багато пацієнтів не реагують на дане лікування або швидко втрачається терапевтичний ефект. У деяких пацієнтів на тлі стимуляції виникають виражені парестезії не тільки в ділянці стимуляції, але й в інших ділянках, що самі по собі можуть значно обмежити активність пацієнта [30].

Серед нетрадиційних методів лікування для боротьби з нейропатичним болем левову частку займає акупунктура. Невеликі дослідження показують істотне зменшення больового синдрому та покращення якості життя у пацієнтів із ДП [31]. В систематичних оглядах [32, 33], де після формування критеріїв включення вивчалися дані множинних досліджень, порівнювалися лікування акупунктурою із неакупунктурною терапією. Згідно досліджень, акупунктура мала позитивний

вплив на перебіг ДП покращуючи клінічні симптоми та провідність нервів. Однак, методологічна якість включених досліджень загалом була дуже низька та мала багато недоліків. Тому, було запропоновано проводити подальші дослідження щодо впливу акупунктури на полегшення симптомів у пацієнтів із ДП.

Ще в одному систематичному огляді вивчалася ефективність акупунктури при курації пацієнта з діабетичною стопою. Встановлено, що вплив акупунктури загалом є безпечним і ефективним. Можливо, цей метод працює шляхом покращення мікроциркуляції в нижніх кінцівках, зменшуючи біль та покращуючи загоєння ран. Але, переконливих доказів ефективності даного методу недостатньо, а потенційні механізми в більшості залишаються невідомими, тому, потрібно більше досліджень та даних, щоб стверджувати ефективність даного виду лікування [34].

З немедикаментозної терапії також вивчався вплив фізичних вправ на покращення стану пацієнтів із діабетичною невропатією. Дослідження показали позитивний вплив різних видів вправ на розвиток діабетичних ускладнень, зокрема, аеробних вправ, вправ із навантаженням та без навантаження, функціональних, зміцнювальних вправ та вправ на розтяжку [35]. Навантажувальні вправи можуть збільшувати м'язову масу та силу, зменшувати біль та інвалідизацію. Дослідження показують деяку користь від вправ на гомілках та стопах. Зміцнюючі вправи та вправи на гнучкість можуть покращувати щоденну активність та функцію нижніх кінцівок і зменшувати ускладнення ЦД, зменшувати біль та знижувати прояви інвалідизації [36]. Розроблені окремі

поради щодо лікувальної фізкультури в домашніх умовах, які збільшують рухливість в стопах та гомілковостопних суглобах зменшуючи навантаження на стопи у пацієнтів із ЦД. Також, для пацієнтів із діабетичними ускладненнями є корисними та практичними вправи на тренування балансу, що пов'язано з покращенням нейром'язового контролю та підшвової чутливості. Тренування в домашніх умовах загалом покращує рухливість в стопах та розподіляє рівномірно тиск на підошві [36, 37]. Аеробні вправи залучають широкий спектр м'язових груп і повторювальних рухів та мають позитивний вплив на хронічні захворювання. Дослідження показують покращення ендотеліальної функції при виконанні аеробних вправ, зміцнення судинної стінки, зменшення серцево-судинного ризику. За допомогою даних вправ спостерігалось зменшення нейропатичного болю та покращення температурної чутливості [38].

Одним із немедикаментозних засобів є також низькорівнева лазерна терапія, яка полягає у застосуванні червоного і ближнього інфрачервоного світла над болючими ділянками для покращення загоєння ран і зменшення больового синдрому. Це неінвазивний метод, який не генерує звуки, вібрацію або тепло. Вважається, що через свій вплив він посилює фотохімічні реакції, такі, як біостимуляція та фотобіомодуляція, стимулюючи різні процеси в мітохондріях. У деяких дослідженнях показано зменшення больового синдрому при ДП, але без тривалого ефекту [39, 40].

Отже, застосування альтернативних методів через фізичний, хімічний та інші впливи, покращують мікроциркуляцію та метаболічні процеси в уражених нервах

нервах, сприяючи зменшенню клінічних проявів діабетичних ускладнень. Даний вид лікування може бути впроваджений у комплексну терапію ДП, але він не повинен бути основним чи єдиним методом лікуванням.

Висновки. ДП є частим захворюванням, що виникає більше ніж у половини пацієнтів із ЦД. Дана патологія може значно погіршувати якість життя пацієнтів і в комплексі із мікровазкулярними ускладненнями є причиною виникнення діабетичної стопи. Для боротьби із діабетичними ускладненнями перш за все має бути достатній глікемічний контроль, на що вказують дані досліджень. Особливо це помітно у пацієнтів із ЦД 1 типу. Незважаючи на багаточисленні дослідження, де вивчалася патогенетична складова розвитку діабетичних ускладнень, дані препарати поки не показали ефективність у боротьбі із діабетичною невропатією. Найчастішим неврологічним проявом діабету є хронічний нейропатичний біль. Згідно даних, його можна купірувати за допомогою антиконвульсантів, антидепресантів, опіоїдів та деяких топічних агентів. Найбільший рівень доказовості в боротьбі з больовою діабетичною

невропатією показав прегабалін (Level A). Швидкість настання ефекту, вираженість терапевтичної дії та побічні прояви є дозозалежними та найбільш вираженими при застосуванні 600 мг/добу. Також, до препаратів першої лінії лікування нейропатичного болю належать габапентин, дулоксетин та амітриптилін. Через антихолінергічні прояви амітриптилін не слід застосовувати у літніх людей. Альтернативна немедикаментозна терапія може бути рекомендована пацієнтам із ДП, але не застосовуватися як основне лікування. В подальших дослідженнях слід вивчити препарати, які вже показали свою ефективність у лікуванні больової форми поліневропатії, але й надалі залишаються препаратами другої лінії терапії через обмежену кількість робіт.

Фінансування та конфлікт інтересів. Автори заявляють про повну відсутність конфлікту інтересів.

Джерело фінансування: власні кошти авторів.

Подяки. Автори висловлюють подяку за підтримку ДВНЗ «Ужгородський національний університет» та редакторам журналу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. The growing epidemic of diabetes mellitus / Lovic D. et al. *Current vascular pharmacology*. 2020. Т. 18, №. 2. С. 104–109.
2. Vlasenko M., Palamarchuk A., Shkarivska S. The use of Nucleo C.M.P. Forte in the comprehensive treatment of diabetic polyneuropathy. *International Journal of endocrinology*. 2019. Vol. 15 (5). P. 386–390. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.5.2019.180042>
3. Optimization of treatment of diabetic patients with diabetic polyneuropathy by means of uridine and polarizing light / I. R. Mysula et al. *East European Science Journal*. 2019. No. 7 (47). P. 37.

4. Kopchak O. O. Modern views on the differential diagnosis and treatment of polyneuropathy. *International neurological journal*. 2020. Vol. 16, No. 2. P. 36–44.
5. Pashkovska N. V., Pashkovsky V. M., Zoriy I. A. The efficiency of Neuromidin in the comprehensive treatment of diabetic distal symmetric polyneuropathy. *International Journal of Endocrinology*. 2019. Vol. 15, No. 3. P. 230–235.
6. Oros M. M., Sabovchyk A. Ya. Modern methods of treatment of diabetic neuropathies. *Health-ua*. 2020. No. 17 (486). P. 43–44.
7. Oros M. M., Savytska N. O. Diabetic polyneuropathy: a current view at the problem. *Health-ua*. 2018. № 15–16 (436–437). P. 27–28.
8. Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy / K. Yang et al. *Biomed Pharmacother*. 2022. Vol. 148. P. 112717. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112717>
9. Røikjer J., Mørch C. D., Ejlskjær N. Diabetic Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Treatment. *Curr Drug Saf*. 2021. Vol. 16 (1). P. 2–16. doi: <https://doi.org/10.2174/1574886315666200731173113>
10. Suljic E., Drnda S. Type of Diabetes Mellitus Has Influence on Electrophysiological Parameters. *Acta informatica medica . Journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH*. 2019. Vol. 27, No. 2. C. 108–113.
11. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy / D. C. Rosenberger et al. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020. Vol. 127 (4). P. 589–624. doi: <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>
12. Chang M. C., Yang S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2023. Vol. 12 (2). P. 390–398. doi: <https://doi.org/10.21037/apm-22-693>
13. Cernea S., Raz I. Management of diabetic neuropathy. *Metabolism*. 2021. Vol. 123. P. 154867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154867>
14. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management / T. S. Jensen et al. *Brain*. 2021. Vol. 144 (6). P. 1632–1645. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awab079>
15. Association A. D. 11. Microvascular complications and foot care: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43, No. Supplement 1. P. S135–S151.
16. Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee / R. Price et al. *Neurology*. 2022. Vol. 98 (1). P. 31–43. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013038>
17. Current Pharmacological Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review / V. Ardeleanu et al. *Medicina (Kaunas)*. 2020. Vol. 56 (1). P. 25. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina56010025>
18. 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 / V. Bril et al. *Neurology*. 2011. Vol. 76 (20). P. 1758–1765.
19. Pregabalin for neuropathic pain in adults / S. Derry et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. Vol. 1 (1). P. CD007076. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007076.pub3>
20. Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review / S. Azmi et al. *Diabetes Ther*. 2019. Vol. 10 (1). P. 35–56. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0550-x>

21. Snyder M. J., Gibbs L. M., Lindsay T. J. Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. *Am Fam Physician*. 2016. Vol. 94 (3). P. 227–234.
22. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial / S. Tesfaye et al. *Lancet*. 2022. Vol. 400 (10353). P. 680–690. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6)
23. Lunn M. P., Hughes R. A., Wiffen P. J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Vol. 1. P. CD007115.
24. International Neuromodulation Society Neuromodulation: An Emerging Field. URL: <https://www.neuromodulation.com/medical-therapy-overview>
25. Treatment of Painful Diabetic Neuropathy-A Narrative Review of Pharmacological and Interventional Approaches / M. Gupta et al. *Biomedicines*. 2021. Vol. 9 (5). P. 573. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050573>
26. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain - an overview of Cochrane Reviews / W. Gibson et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019. Vol. 4 (4). P. CD011890. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011890.pub3>
27. Teoli D., Rocha Cabrero F., Ghassemzadeh S. StatPearls. *Treasure Island (FL)*: Stat Pearls Publishing. 2020.
28. Heijmans L., Joosten E. A. Mechanisms and mode of action of spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain. *Postgrad Med*. 2020. Vol. 132 (sup3). P. 17–21. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1769393>
29. Severity of Neuropathy Is Associated With Long-term Spinal Cord Stimulation Outcome in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Five-Year Follow-up of a Prospective Two-Center Clinical Trial / M. Van Beek et al. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41 (1). P. 32–38. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0983>
30. The Evolution of Neuromodulation in the Treatment of Chronic Pain: Forward-Looking Perspectives / M. A. Fishman et al. *Pain Med*. 2019. Vol. 20 (Suppl 1). P. S58–S68. doi: <https://doi.org/10.1093/pm/pnz074>
31. A Randomized Clinical Trial of Group Acupuncture for Painful Diabetic Neuropathy Among Diverse Safety Net Patients / M. T. Chao et al. *Pain Med*. 2019. Vol. 20 (11). P. 2292–2302. doi: <https://doi.org/10.1093/pm/pnz117>
32. Acupuncture treatment of diabetic peripheral neuropathy: An overview of systematic reviews / B. Yu et al. *J Clin Pharm Ther*. 2021. Vol. 46 (3). P. 585–598. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13351>
33. Nash J., Armour M., Penkala S. Acupuncture for the treatment of lower limb diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Acupunct Med*. 2019. Vol. 37 (1). P. 3–15. doi: <https://doi.org/10.1136/acupmed-2018-011666>
34. Lee M., Li H., Liu D. Acupuncture as adjuvant therapy for diabetic foot: A protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99 (12). P. e19502. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019502>
35. Protocol for evaluating the effects of a foot-ankle therapeutic exercise program on daily activity, foot-ankle functionality, and biomechanics in people with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial / R. L. Monteiro et al. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018. Vol. 19 (1). P. 400. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2323-0>

36. Cost-Effectiveness and Effects of a Home-Based Exercise Intervention for Female Caregivers of Relatives with Dementia: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial / M. Madruga, J. Prieto, P. Rohlfs, N. Gusi. *Healthcare (Basel)*. 2020. Vol. 8 (1). P. 54. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare8010054>
37. Goldsmith J. R., Lidtke R. H., Shott S. The effects of range-of-motion therapy on the plantar pressures of patients with diabetes mellitus. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2002. Vol. 92 (9). P. 483–490. doi: <https://doi.org/10.7547/87507315-92-9-483>
38. The efficacy of physiotherapy interventions in mitigating the symptoms and complications of diabetic peripheral neuropathy: A systematic review / Akbari N. Jahantigh et al. *J Diabetes Metab Disord*. 2020. Vol. 19 (2). P. 1995–2004. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00652-8>
39. Current Strategies for the Management of Painful Diabetic Neuropathy / M. D. Staudt et al. *J Diabetes Sci Technol*. 2022. Vol. 16 (2). P. 341–352. doi: <https://doi.org/10.1177/1932296820951829>
40. Ummer V. S., Maiya A. G., Hande M. Low level laser therapy for the patients with painful diabetic peripheral neuropathy - A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2019. Vol. 13 (4). P. 2667-2670. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.07.035>

Надійшла до редакції 12.03.2024

Прийнята до опублікування 17.04.2024

Інформація про авторів (Information about the authors)

Грабар Василь Васильович, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», асистент кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії; Ужгород, Україна.

Hrabar Vasyl, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Assistant of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; Uzhhorod, Ukraine.
E-mail: kaf-neurology@uzhnu.edu.ua ^{A, B, C, D, E, F}

Смоланка Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», ректор; Ужгород, Україна.

Smolanka Volodymyr, Doctor of Medical Sciences, Professor, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Rector; Uzhhorod, Ukraine.
E-mail: official@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0001-7296-8297> ^{A, B, C, D, E, F}

Булеца Богдан Антонович, доктор медичних наук, професор, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», професор кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії; Ужгород, Україна.

Buletsa Bohdan, Doctor of Medical Sciences, Professor, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; Uzhhorod, Ukraine.
E-mail: kaf-neurology@uzhnu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0002-7072-4261> ^{A, B, C, D, E, F}

Пулик Олександр Романович, доктор медичних наук, професор, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», завідувач кафедри нейрореабілітації із курсами медичної психології, пульмонології та фтизіатрії; Ужгород, Україна.

Pulyk Oleksandr, Doctor of Medical Sciences, Professor, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Head of the Department of Neurorehabilitation with Courses in Medical Psychology, Pulmonology and Phthisiology; Uzhhorod, Ukraine.

E-mail: kaf-pulmonology@uzhnu.edu.ua^{D, E}

Пукаляк Ірина Михайлівна, КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. А. Новака» ЗОР, лікарка-невролог; Ужгород, Україна.

Pukaliak Iryna, Municipal non-profit enterprise "Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andriy Novak" of the Transcarpathian Regional Council. Neurologist; Uzhhorod, Ukraine.

E-mail: kaf-pulmonology@uzhnu.edu.ua^{D, E}

Софілканич Ніна Василівна, кандидатка медичних наук, доцентка, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», доцентка кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії; Ужгород, Україна.

Sofilkanych Nina, Candidate of Medical Science, Associate Professor, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Associate Professor of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry; Uzhhorod, Ukraine.

E-mail: kaf-neurology@uzhnu.edu.ua^{D, E}

-
- | | |
|----------|---|
| A | – Концепція та дизайн роботи (Work concept and design) |
| B | – Збір та аналіз даних (Data collection and analysis) |
| C | – Відповідальність за статистичний аналіз (Responsibility for statistical analysis) |
| D | – Написання статті (Writing the article) |
| E | – Критичний огляд статті (Critical review) |
| F | – Остаточне затвердження статті (Final approval of the article) |
-

Відповідальний автор:

Грабар Василь Васильович, ДВНЗ «Ужгородський національний університет», асистент кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії.

✉ Україна, 88018, м. Ужгород, вул. Капушанська, 24.

E-mail: kaf-neurology@uzhnu.edu.ua

Цитування: Грабар В. В., Смоланка В. І., Булеца Б. А., Пулик О. Р., Пукаляк І. М., Софілканич Н. В. Оптимізація терапії болю у пацієнтів з діабетичною поліневропатією: нові підходи та перспективи. *Вісник медицини, психології та фармації*. 2024. № 1. С. 85–96.
doi: <https://doi.org/10.20998/BMPP.2024.01.09>