

УДК 616.379-008.64:616.833

<https://doi.org/10.52420/umj.24.1.142>

<https://elibrary.ru/QPAAAB>



Современные методы фармакологической коррекции диабетической полинейропатии

Василий Юрьевич Цепелев[✉], Ирина Олеговна Масалева, Наталья Владимировна
Болдина, Ольга Витальевна Полякова, Станислав Викторович Гунов

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия

✉ cepelevvyu@kursksmu.net

Аннотация

Введение. Типичная диабетическая сенсомоторная полинейропатия — это одно из осложнений сахарного диабета, встречающееся у 50% пациентов с этой патологией. Диабетическая нейропатия как осложнение сахарного диабета требует дополнительной медикаментозной коррекции для улучшения качества жизни больных.

Цель работы — изучить современные подходы и эффективность фармакологической коррекции диабетической полинейропатии на основании данных научной литературы за последние 10 лет.

Материалы и методы. Анализ и систематизация научных публикаций, размещенных в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science за 2014–2023 гг.

Результаты и обсуждение. В работе представлена клиническая характеристика типичной диабетической полинейропатии. Особый акцент уделяется фармакологической коррекции и рассмотрению большинства классов препаратов, способных купировать болевой синдром. Тактика лечения выстраивается не только на купировании основных симптомов, но и устранении патофизиологического компонента заболевания. Однако лечение строится не только на симптоматической терапии, но и устранении патогенетических звеньев этой патологии.

Заключение. Диабетическая полинейропатия — грозное осложнение у лиц, страдающих сахарным диабетом. Основная задача лечения — купирование болевого синдрома и профилактика развития осложнений. Коррекция обеспечивается обширным выбором фармакологических препаратов.

Ключевые слова: полинейропатия, сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, лечение диабетической полинейропатии, коррекция диабетической полинейропатии

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Современные методы фармакологической коррекции диабетической полинейропатии / В. Ю. Цепелев, И. О. Масалева, Н. В. Болдина, [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 1. С. 142–158. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.142>. EDN: <https://elibrary.ru/QPAAAB>.

Modern Methods of Pharmacological Correction of Diabetic Polyneuropathy

Vasily Yu. Tsepelev[✉], Irina O. Masaleva, Natalia V. Boldina,
Olga V. Polyakova, Stanislav V. Gunov

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

✉ cepelevvyu@kursksmu.net

Abstract

Introduction. Typical diabetic sensorimotor polyneuropathy is one of the complications of diabetes mellitus, occurring in 50 % of patients with this pathology. Diabetic neuropathy as a complication of diabetes mellitus requires additional drug correction in order to improve the quality of life.

The aim of the work is to study modern approaches and the effectiveness of pharmacological correction of diabetic polyneuropathy based on scientific literature data over the past 10 years. Materials and methods. Analysis and systematization of scientific publications posted in the PubMed, Scopus, Web of Science databases for 2014–2023.

Results and discussion. The work presents the clinical characteristics of typical diabetic polyneuropathy. Particular emphasis is placed on pharmacological correction and consideration of most classes of drugs that can relieve pain. Treatment tactics are built not only on relieving the main symptoms, but also on eliminating the pathophysiological component of the disease. However, treatment is based not only on symptomatic therapy, but also on the elimination of pathogenetic links of this pathology.

Conclusion. Diabetic polyneuropathy is a formidable complication in people suffering from diabetes mellitus. The main goal of treatment is to relieve pain and prevent the development of complications. Correction is provided by a wide range of pharmacological drugs.

Keywords: polyneuropathy, diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, treatment of diabetic polyneuropathy, correction of diabetic polyneuropathy

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Tsepelev VYu, Masaleva IO, Boldina NV, Polyakova OV, Gunov SV. Modern methods of pharmacological correction of diabetic polyneuropathy. *Ural Medical Journal*. 2025;24(1):142–158. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.1.142>. EDN: <https://elibrary.ru/QPAAAB>.

© Цепелев В. Ю., Масалева И. О., Болдина Н. В., Полякова О. В., Гунов С. В., 2025

© Tsepelev V. Yu., Masaleva I. O., Boldina N. V., Polyakova O. V., Gunov S. V., 2025

Список сокращений

ДПН — диабетическая периферическая нейропатия

СД — сахарный диабет

ТЦА — трициклические антидепрессанты

DPP-4 — дипептидилпептидаза-4 (англ. Dipeptidyl Peptidase-4)

GIP — желудочный ингибирующий пептид (англ. Gastric Inhibitory Polypeptide)

GLP-1 — глюканоподобный пептид-1 (англ. Glucagon-Like Peptide-1)

HbA1c — гликированный гемоглобин

LEADER — действие лираглутида при сахарном диабете: оценка результатов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (англ. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)

OPTION-DM — оптимальный путь лечения нейропатической боли при сахарном диабете (англ. Optimal Pathway for Treating Neuropathic Pain in Diabetes Mellitus)

SGLT-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (англ. Sodium-Glucose Cotransporter-2)

SNRI — ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (англ. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor)

SUSTAIN-6 — исследование по оценке сердечно-сосудистых и других отдаленных результатов применения семаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (англ. Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes)

TTX — тетродотоксин (англ. Tetrodotoxin)

1. Введение

В условиях урбанизации, сопряженной с нарушением экологии и ростом тенденции к злоупотреблению вредной пищей, распространенность сахарного диабета (СД) и его осложнений резко возрастает [1]. Недавние результаты показывают, что у 8,5 % населения мира диагностирован СД и ожидается, что в ближайшие годы это число будет экспоненциально увеличиваться [2].

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) определяется как заболевание, преимущественно связанное с СД, без какой-либо очевидной корреляции с другими причинами повреждения периферических нервов. Множество симптомов, приписываемых ДПН, объясняется большим количеством форм диабетической нейропатии, включая поли- и мононейропатию, радикулоплексопатию, автономную нейропатию и др. Однако отсутствие симптомов не исключает диабетическую нейропатию, поскольку бессимптомное течение является обычным явлением. Из огромного разнообразия форм этого расстройства нервной системы типичная сенсомоторная полинейропатия превалирует над другими, составляя 75–90 % случаев ДПН. Стандартные схемы лечения не всегда в полной мере позволяют устранить болевой синдром, который сопровождает развитие диабетической стопы. Из-за активного роста числа пациентов с СД информация о методах лечения типичной сенсомоторной полинейропатии актуальна для врачей любой специальности [3, 4].

Из-за различий в клинической картине, недостаточной осведомленности о прогрессировании заболевания и нечетких стандартов в диагностических протоколах профилактики и лечение ДПН часто являются сложными задачами [5]. С учетом этих проблем часто бывает сложно сделать конкретное заявление относительно распространенности осложнений СД. Эта трудность частично обусловлена многофакторным патогенезом таких осложнений. Исследования показали, что помимо гликемии ключевыми факторами формирования нейропатии являются гипертония, курение, ожирение и повышенный уровень триглицеридов [6].

Оценочная распространенность ДПН в литературе различается, но исследования показывают, что до 15 % вновь диагностированных случаев СД имеют сопутствующую ДПН, причем это число увеличивается до 50 % в течение 10-летнего прогрессирования заболевания [7]. По оценкам некоторых авторов, 28 % пациентов с СД в учреждениях первичной медико-санитарной помощи имеют типичную диабетическую сенсомоторную полинейропатию — это число составляет примерно 20 % от общей популяции больных СД [8].

Данные о распространенности диабетической сенсомоторной полинейропатии среди пациентов с СД 1 типа противоречивы. Одно исследование показало, что заболевание диагностировано у 8,2 % молодых людей, тогда как его распространенность среди подростков соответствовала таковой среди взрослого населения (25,7 %). Однако в других работах сообщалось о более высоких показателях диабетической сенсомоторной полинейропатии, связанных с СД 1 типа, в диапазоне 23–27 % [7–9].

Стоит отметить о наличии связи между половым созреванием и возникновением осложнений СД 1 типа. Исследования показали, что гормональные изменения, происходящие в период полового созревания, приводят к различным патофизиологическим процессам, которые могут обусловить увеличение частоты осложнений СД [10].

Цель работы — основываясь на данные научной литературы, оценить эффективность фармакологической коррекции диабетической полинейропатии и изучить современный перечень препаратов, которые способны повысить эффективность лечения этой патологии.

2. Материалы и методы

Анализ и систематизация научных публикаций, размещенных в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science за 2014–2023 гг. (также имеется менее 10 % источников за 2007–2013 гг.). Поиск осуществлялся по следующим запросам: polyneuropathy, diabetes, diabetic polyneuropathy, treatment of diabetic polyneuropathy. Найдено 120 работ, из которых отобран 61 источник.

3. Результаты и обсуждение

Клиническое течение диабетической полинейропатии может быть благоприятным и отрицательным. Благоприятными симптомами является боль, которая прогрессирует в гипестезию, аллодинию и гипералгезию. Из общего числа пациентов с различными формами полинейропатии около 25 % испытывают болевой синдром [4, 8, 10, 11]. Отрицательная симптоматика связана со снижением тактильной, болевой и температурной чувствительности, что приводит к моторным нарушениям [12]. Боль у пациентов с СД полиэтиологична. Из-за систематического воздействия на организм она может возникать при поражении нервно-сосудистого и костно-хрящевого компонентов [2]. Боль нейропатического характера более интенсивна, симметрична и дистальна, сопровождается жжением и тяжело поддается медикаментозному лечению. Такая характеристика преобладает при дисфункции мелких нервных волокон [10–12]. Повреждение крупных нервов сопровождается проявлением отрицательных явлений, таких как онемение стоп, потеря чувствительности, что приводит к появлению диабетической стопы [11]. Повреждения множества нервных волокон сопровождается развитием атактической походки и многочисленными падениями [13].

Лечение диабетической полинейропатии — крайне сложная задача. Терапия основана на особенностях конкретного пациента и своевременности диагностики. Основная задача врача — купирование болевого синдрома, а также устранение нарушений на патофизиологическом уровне [14–16].

3.1. Симптоматическая терапия

3.1.1. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (англ. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SNRI) демонстрируют высокую эффективность и используются в качестве препаратов первой линии. Среди них особую популярность имеют венлафаксин, десвенлафаксин и дулоксетин. Механизм их действия основывается на ингибировании транспортеров серотонина и норэпинефрина, которые ответственны за удаление нейромедиаторов из синапсов после их высвобождения. В иных работах указывается влияние транспортеров серотонина на другие системы нейротрансмиттеров дофамина и серотонина, что в комплексе обеспечивает должный уровень терапевтического эффекта [17].

В Кокрейновском систематическом обзоре на основе 5 исследований продемонстрирована высокая эффективность и безопасность дулоксетина. Пациенты принимали разные дозы препарата: 20, 40, 60 и 120 мг в день. Относительная частота болевого синдрома снизилась на 50 %, однако доза в 20 мг не вызывала сильного снижения и была недостаточной [16]. В ряде работ показана высокая степень купирования болевого синдрома при приеме дулоксетина, а десвенлафаксин имел меньшую достоверность при одинаковой их эффективности [14].

В 2021 г. проведен метаанализ по сравнительной оценке эффективности дулоксетина и габапентина, в котором не выявлено различий, что свидетельствует об их высокой эффективности при купировании болевого синдрома. Однако выбор пациентов определяет де-

шевизна габапентина [18]. В 2023 г. оценена степень эффективности и безопасности дулоксетина и прегабалина. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности дулоксетина при лечении болевого синдрома при диабетической полинейропатии и меньшем количестве побочных эффектов по сравнению с прегабалином. Также выявлено, что дозировка дулоксетина 120 мг безопасна и не вызывает побочных эффектов [19]. Аналогичное исследование подтвердило предыдущие результаты и возможность применения дулоксетина в качестве предпочтительного препарата по сравнению с габапентином. Оба препарата обладают одинаковой эффективностью, но переносимость лучше у дулоксетина [20].

В 2017 г. выполнен метаанализ по оценке местного применения капсаицина. Полученные результаты свидетельствуют о перспективе его применения. В 25 исследованиях применялся пластырь с 8% капсаицином, который обеспечивал схожий уровень обезболивания, как при пероральном введении дулоксетина. Однако местное применение обеспечит лучший профиль безопасности из-за способа доставки [21].

3.1.2. Габапентиноиды — комплексные соединения, состоящие из габапентина и прегабалина. Механизм основывается на модуляции активности потенциал-зависимых кальциевых каналов. Габапентиноиды связывают $\alpha 2\delta$ -субъединицы каналов, что приводит к снижению притока кальция в нейроны и выработке нейромедиаторов (глутамата) [22]. Также они обладают противосудорожным эффектом и устраняют нейропатическую боль, что частично связано с повышением выработки γ -аминомасляной кислоты, которая является основным тормозным нейромедиатором в организме. Их применение эффективно при лечении тревожных расстройств которые возникают у больных полинейропатией [22]. Прегабалин обладает высокой эффективностью при лечении диабетической полинейропатии и получил одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (*англ.* United States Food and Drug Administration). Он также рекомендуется для лечения сопутствующих нарушений, что обеспечивает комплексное воздействие и многоуровневый эффект [23].

Мирогабалин — современный габапентиноид, появившийся на рынке Японии. Этот препарат имеет тот же самый механизм действия, как и вся группа габапентиноидных препаратов, но сильнее связывается с $\alpha 2\delta$ -субъединицей по сравнению с прегабалином [24]. В одном из исследований изучена эффективность мирогабалина — результаты свидетельствуют о максимальной эффективности препарата в дозе 15–30 мг в сутки, что приводит к значительному уменьшению болевого синдрома спустя 5 недель приема по сравнению с плацебо [25]. В другой работе участвовало 834 пациента с диабетической полинейропатией, разделенные на 2 группы: 1 — плацебо; 2 — мирогабалин в дозе 15–30 мг в сутки. В группе 2 у пациентов отмечалось достоверное улучшение — в течение 14 недель снижался болевой синдром при применении дозы 30 мг в сутки [26]. Все клинические испытания проведены в Японии, где препарат официально одобрен.

3.1.3. Блокаторы натриевых каналов — препараты, воздействующие на натриевые каналы, которые сосредоточены в нейронах и клетках сердца. Это семейство каналов необходимо для распространения сигналов от нервной и сердечно-сосудистой систем. Блокаторы натриевых каналов связывают их поры и не допускают приток ионов натрия, что делает невозможным распространение сигналов. Эту группу препаратов активно применяют для устранения болевого синдрома, а также при лечении аритмий и судорог [27].

В то же время такие препараты, как тетродотоксин (*англ.* Tetrodotoxin, ТТХ), избирательно ингибируют специфические изоформы натриевых каналов. Это открытие привело к разделению 9 известных изоформ натриевых каналов на 2 группы: ТТХ-чувствительные и ТТХ-резистентные. Изоформы $Na_v1.1$ – $Na_v1.4$, $Na_v1.6$ и $Na_v1.7$ чувствительны к ТТХ, причем они преимущественно расположены в центральных и периферических нейронах, кроме $Na_v1.4$, которые в основном обнаруживаются в скелетных мышцах. Остальные 3 изоформы устойчивы к ТТХ и экспрессируются в сердечной мышце ($Na_v1.5$) и нейронах ганглиев дорсальных корешков ($Na_v1.8$ и $Na_v1.9$). Такой диапазон чувствительности натриевых каналов обусловлен различием в аминокислотной последовательности, которая образует сайт связывания ТТХ, что делает некоторые из них устойчивыми к этому ингибитору натриевых каналов [28].

Хотя при отдельных клинических применениях блокада широкого спектра действия является благоприятной. Только определенные натриевые каналы были вовлечены в ноцицептивные пути, и, следовательно, предпочтительно селективное ингибирование во избежание системных побочных эффектов [28].

Изоформа $Na_v1.7$ натриевого канала была объектом обширных исследований в предыдущие годы из-за того факта, что мутация с потерей функции гена, кодирующего эту изоформу, приводит к полной нечувствительности организма к боли. Это открытие навело исследователей на мысль, что селективное ингибирование этого канала может оказаться полезным при лечении боли при различных патологических состояниях [29].

Многочисленные исследования показали, что группа молекул, называемых арилсульфонамидами, может играть важную роль в поиске специфического ингибитора изоформы $Na_v1.7$ [30, 31]. Более того, показано, что некоторые блокаторы натриевых каналов, такие как лидокаин, усиливают ингибирующее действие арилсульфонамидов на каналы $Na_v1.7$ [32]. Из-за очень схожей структуры этих каналов и их обилия в различных тканях по всему организму поиск конкретного ингибитора оказывается затруднительным — необходимы более обширные исследования в этой области.

Систематический обзор 2020 г., в котором анализировалось 43 рандомизированных контролируемых исследования, показал, что пластырь с лидокаином в дозе 700 мг эквивалентно прегабалину эффективен в лечении периферической нейропатической боли, но имеет лучший профиль безопасности [33].

3.1.4. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) — один из первых разработанных и широко используемых в медицине класс препаратов. Механизм действия ТЦА сложен, но в первую очередь они действуют путем ингибирования обратного захвата моноаминных нейромедиаторов (норадреналина, серотонина и дофамина) обратно в пресинаптические нейроны. Это приводит к увеличению концентрации этих веществ в синаптической щели, что усиливает нейротрансмиссию и стабилизирует настроение. Кроме того, известно, что ТЦА блокируют различные рецепторы, включая гистаминовые, α -адренергические и мускариновые, что может способствовать их клиническим эффектам, в т. ч. побочным [34].

ТЦА считаются препаратами второй линии после SNRIs, когда речь заходит о нейропатической боли [35]. ТЦА могут успешно применяться в качестве монотерапии нейропатической боли, но их профиль побочных эффектов может быть более обременительным для пациентов по сравнению с SNRIs. Более того, доза, превышающая 75 мг в сутки, не реко-

мендуется пациентам старше 65 лет из-за дозозависимых антихолинергических побочных эффектов и повышенного риска падений у таких больных [36].

Среди огромного количества литературы, подробно описывающей этот момент, в систематическом обзоре 18 плацебо-контролируемых исследований 2020 г. дополнительно подтверждено, что SNRI являются предпочтительным методом лечения нейропатической боли, в то время как ТЦА могут быть применены в качестве альтернативного варианта [34].

В сетевом метаанализе 2022 г., посвященном лечению фибромиалгии, несмотря на то что применение amitриптилина связано с улучшением качества жизни, снижением утомляемости и боли, определена большая эффективность дулоксетина в дозе 120 мг (SNRI) [37].

В недавнем метаанализе представлена информация, что в 16 из 18 сравнительных плацебо-контролируемых исследований продемонстрирована положительная роль в отношении применения ТЦА при хронической нейропатической боли. При этом общее количество необходимых для лечения препаратов составило в среднем 3,6, что еще раз подтверждает использование ТЦА у этих пациентов [38].

В многоцентровом перекрестном исследовании OPTION-DM¹ 2022 г. изучалась эффективность разных комбинаций препаратов, используемых при лечении ДПН. В течение 50 недель все включенные в исследование пациенты проходили терапию различными препаратами, тестируя как монотерапию, так и комбинированную при условии, что больные не получали адекватного обезболивания. Определено, что дополнение amitриптилина прегабалином (среди других комбинаций) не привело к статистически значимой разнице в результатах лечения диабетической нейропатии по сравнению с другими комбинациями лечения (включая amitриптилин, прегабалин и дулоксетин). Кроме того, одной только современной терапии недостаточно для большинства пациентов, поскольку монотерапия не обеспечила существенного облегчения боли примерно у 2/3 участников исследования. Хотя в работе действительно подтверждена эффективность комбинированной терапии, поскольку она в целом была более эффективной. Исследование также показало, что у 1/3 пациентов не наблюдалось адекватного уменьшения боли ни при одной комбинации, что свидетельствует о необходимости поиска новых способов лечения [39].

3.2. Терапия, базирующаяся на патогенезе

3.2.1. *Агонисты глюкагоноподобного пептида-1* (англ. Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1). Недавно возможности, доступные при лечении СД, расширились за счет открытия агонистов GLP-1, которые действуют посредством модуляции гормональной системы инкретина. Эта система обычно работает через энтероэндокринную систему периферическим путем. При попадании в организм болюса пищи GLP-1 высвобождается из секреторных гранул кишечными L-клетками как по нервному сигнальному пути через гастрин-высвобождающий пептид и ацетилхолин, так и в конечном итоге через прямое контактное взаимодействие L-клеток с болюсом пищи. Сам GLP-1 может воздействовать на рецептор GLP-1, который находится на островках поджелудочной железы, а также по всему желудочно-кишечному тракту, блуждающему нерву, гипоталамусу и стволу головного мозга. Воздействие на поджелудочную железу приводит к стимуляции высвобождения инсулина, одновременно подавляя высвобождение глюкагона и замедляя опорожнение желудка. Затем GLP-1 разрушается дипептидилпептидазой-4 (англ. Dipeptidyl Peptidase-4, DPP-4), а также другими эндопептидазами [40].

¹ OPTION-DM — оптимальный путь лечения нейропатической боли при сахарном диабете (англ. Optimal Pathway for Treating Neuropathic Pain in Diabetes Mellitus).

Следовательно, препараты, модулирующие эту систему, действуют либо путем имитации GLP-1, либо замедляя эндогенную деградацию GLP-1 посредством ингибирования DPP-4. Недавно на фармацевтический рынок выведены препараты, включающие семаглутид, ликсисенатид, дулаглутид, лираглутид и эксенатид.

Тирзепатид — это агонист GLP-1, который является модифицированным аналогом желудочного ингибирующего пептида (*англ.* Gastric Inhibitory Polypeptide, GIP). Продемонстрировано, что тирзепатид обладает более сильным сродством к рецептору GIP, чем рецептору GLP-1. Этот двойной механизм действия по-прежнему стимулирует секрецию инсулина, но обладает другими фармакодинамическими свойствами, которые, как было показано, полезны с точки зрения улучшения чувствительности к инсулину, а также в борьбе с ожирением [41].

Кроме того, ретатрутид — тройной агонист GLP, GIP и глюкагона; по ограниченным, но многообещающим данным, является еще одним препаратом, выводимым на рынок [42]. Как и в случае с текущими методами лечения ДПН, по-прежнему необходимы дальнейшие исследования, доказывающие влияние этих мультирецепторных инкретиновых миметиков на ДПН.

Если врач считает, что пациенту показано лечение агонистами GLP-1, то дополнительно проводятся лабораторные исследования и определяется, какой конкретный препарат необходим. Периоды полувыведения препаратов различны — от 2,4 часов до недели [43]. Обзор различных агонистов GLP-1 показал, что препараты более длительного действия наиболее эффективны в улучшении гликемического профиля.

Метаанализ 34 рандомизированных контролируемых исследований показал, что агонисты GLP-1 различных лекарственных форм эффективны в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), при этом диапазон составляет 0,55–1,21%; у дулаглутида и лираглутида выявлено наибольшее снижение в среднем на 1,21% и 1,15% соответственно [44].

ДПН является наиболее частым осложнением СД. Метаанализ 2022 г., в который было включено 101 440 пациентов, получавших ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (*англ.* Sodium-Glucose Cotransporter-2, SGLT-2) или агонисты GLP-1, направлен на изучение осложнений СД со стороны периферической нервной системы и сосудов и их коррекцию указанными препаратами. После проведения анализа авторы пришли к выводу, что использование агонистов GLP-1 может быть связано со снижением риска таких осложнений [45].

Другой метаанализ 2022 г. направлен на сравнение частоты ампутаций нижних конечностей у пациентов, получавших ингибиторы SGLT-2, по сравнению с ингибиторами DPP-4 и агонистами GLP-1. На основе анализа 8 ретроспективных схем «случай — контроль» не обнаружено преимуществ ни в одной из категорий с точки зрения частоты потери конечностей [46]. Далее описаны методы, с помощью которых агонисты GLP-1 могут способствовать лечению ДПН.

3.2.1.1. Микрососудистые заболевания. Как упоминалось ранее, в патогенезе СД высокое содержание циркулирующих сахаров может приводить к окислительному стрессу, а также дисфункции эндотелия кровеносных сосудов. Этот процесс может происходить где угодно, но связан с серьезной патологией в микроциркуляторном русле, питающем нервные волокна. Этот процесс может привести к ишемии нервов, вызывая функциональные изменения внутри нерва и в конечном итоге потерю самого нервного волокна. Хотя пери-

ферическая нейропатия является наиболее распространенной, также наблюдаются нейропатии вегетативных и черепно-мозговых нервов [47].

В перекрестном исследовании больных с недавно диагностированным СД 2 типа во Вьетнаме изучалась взаимосвязь между сердечно-сосудистыми факторами риска и развитием ДПН. Показано, что курение и плохой контроль уровня HbA1c коррелировали с ДПН, в то время как индекс массы тела, дислипидемия, употребление алкоголя и гипертония не имели прямой зависимости. Интересно, что в этой работе выявлена статистически значимая разница в уровнях GLP-1 натощак у пациентов, у которых развился ДПН, по сравнению с лицами, у которых этого не произошло. В исследовании показано, что в среднем уровень GLP-1 снижался примерно на 1,5 пмоль/л только у пациентов мужского пола, у которых была ДПН [48].

Обзор И. Бакбака и др. (*англ.* E. Bakbak et al.) подводит итог недавно завершенным испытаниям на животных. Авторы выявили взаимосвязь между агонизмом GLP-1 и распространением новой сосудистой сети. Также в работе утверждается, что, по данным ограниченного количества исследований, агонизм GLP-1 является механизмом предотвращения эндотелиальной дисфункции у больных СД 2 типа со сниженным периферическим кровообращением, что является распространенным фактором, приводящим к ДПН [49].

В недавних исследованиях показана взаимосвязь между назначением агонистов GLP-1 и улучшением состояния сердечно-сосудистой системы. В исследованиях LEADER (тестировался лираглутид) и SUSTAIN-6 (тестировался семаглутид)¹ сравнивались эти препараты со стандартной терапией при СД посредством мониторинга маркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний [50, 51]. В работах показано, что исследуемые вещества снижают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Хотя это не является прямым подтверждением способности препаратов обращать вспять или предотвращать нейропатию у диабетиков, это, возможно, признак того, что лираглутид и семаглутид могут играть потенциальную роль в предотвращении новой нейропатии за счет снижения нагрузки на сосудистую систему. Отмечено, что GLP-1 снижает выработку активных форм кислорода и экспрессию молекул адгезии клеток сосудов 1 [52], в свою очередь, предотвращая воспалительные реакции эндотелия [53].

3.2.1.2. Восстановление нервных волокон. Как упоминалось ранее, патогенез ДПН многофакторен и все факторы в конечном итоге объединяются в виде повреждения нервных волокон. Это повреждение, в свою очередь, приводит к повышенной возбудимости ноцицепторов, вызывая боль у пациентов с ДПН. В нескольких исследованиях изучалась взаимосвязь между агонизмом GLP-1 и возможным воздействием факторов, необходимых в процессе восстановления поврежденного, но еще не апоптотического нерва.

В одном исследовании крысам вводили стрептозотоцин для индукции диабета. Крысам-диабетикам вводили экстендин-4 в дозе 1 нмоль/кг в сутки, эндогенный агонист GLP-1 у арizonских ядозубов. В работе изучался порог восприятия в конечностях крыс, получавших лечение, по сравнению с крысами, которым не давали экстендин-4. Пороги восприятия определялись количественно с помощью стимулятора нерва, настроенного на фиксированную частоту. В работе показано, что в течение 24 недель у контрольной группы,

¹ LEADER — действие лираглутида при сахарном диабете: оценка результатов лечения сердечно-сосудистых заболеваний (*англ.* Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results). SUSTAIN-6 — исследование по оценке сердечно-сосудистых и других отдаленных результатов применения семаглутида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (*англ.* Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes).

не получавшей экстендин-4, постепенно повышались пороги восприятия, в то время как экспериментальная группа сохраняла свои исходные значения. После завершения испытания крыс умертвили, и иммуногистохимическое окрашивание нервных волокон показало, что у крыс, получавших экстендин-4, был предотвращен апоптоз шванновских клеток и сохранен размер миелинизированных волокон. Следует отметить, что авторы обнаружили, что из-за почти полного разрушения поджелудочной железы стрептозотоцином агонист экстендина-4 был неспособен модулировать контроль уровня глюкозы посредством повышенной секреции инсулина. Это означало бы, что нейропротекция, обеспечиваемая экстендином-4 в этом исследовании, вероятно, обусловлена не нормальным сахароснижающим действием агонистов GLP-1, а скорее прямым агонизмом рецептора GLP-1 на сам нерв [54].

Аналогичное исследование проведено с лираглутидом на крысах, у которых был диабет, вызванный стрептозотоцином, после 8 недель акклиматизации. В очередной раз в работе показано, что ежедневный прием лираглутида в течение 8 недель улучшал состояние нервов. На протяжении всего исследования у крыс измеряли скорость нервной проводимости в седалищном нерве. По завершении эксперимента нервы крыс отличались наличием признаков улучшения миелинизации при гистологическом окрашивании [55].

В пилотном исследовании 2015 г. пациенты рандомизированы на получавших эксенатид либо инсулин гларгин для оценки влияния эксенатида на симптомы ДПН у больных СД 2 типа с ДПН. В ходе работы наблюдали за прогрессированием симптомов ДПН, а также показателями их периферической нервной проводимости и плотностью эпидермальных нервных волокон. Исследование завершилось отсутствием существенных различий в группе GLP по сравнению с пациентами, не получавшими инсулин ни по одной из измеряемых категорий [56].

В исследовании 2020 г. пациенты с плохо контролируемым СД 2 типа рандомизированы для получения эксенатида и пиоглитазона или инсулина аспарт и гларгина. После годичного наблюдения за пациентами обнаружено, что в обеих группах наблюдалась регенерация роговичного нерва по сравнению с исходным уровнем. В ходе исследования не выявлены какие-либо различия в симптомах или показателях ДПН ни в одной из групп по сравнению с исходным уровнем [57].

В исследовании 2021 г., проведенном в Австралии, у пациентов, получавших эксенатид, ингибитор DPP-4 или SGLT-2, проверяли возбудимость двигательных нервов по сравнению со здоровыми контрольными группами. Обнаружено, что у пациентов, принимавших эксенатид, нервная возбудимость была нормальной по сравнению с пациентами, получавшими DPP-4 или SGLT-2. Затем исследователи для оценки эффекта эксенатида провели проспективный анализ с участием меньшей группы испытуемых. В этой части исследования сравнивались испытуемые до и через 3 месяца после начала лечения эксенатидом. По завершении исследования авторы обнаружили статистически значимое улучшение всех трех показателей нервной возбудимости по сравнению с исходными показателями у испытуемых. Кроме того, исследование показало, что не было никакой корреляции между улучшением уровня HbA1c или артериального давления и изменением нервной возбудимости [58].

Следует отметить, что все эти исследования имеют небольшой размер выборки, поскольку самая большая экспериментальная группа из всех трех исследований составила 90 пациентов. Кроме того, в каждой работе участвовали пациенты на разных стадиях прогрессирования их ДПН, что указывает на то, что стадия патогенеза потенциально влияет на эффективность лечения.

Хотя эти исследования дали неоднозначные результаты, крупномасштабных клинических испытаний агонистов GLP-1 у пациентов с ДПН до сих пор не проводилось. Кроме того, механизм, с помощью которого агонисты GLP-1 участвуют в гомеостазе нервов, до сих пор полностью не выяснен. В настоящее время нельзя сделать окончательный вывод о том, полезны ли агонисты GLP-1 при лечении нейропатии.

3.2.2. *Ингибиторы SGLT-2* — это еще один класс лекарственных препаратов, которые обладают потенциальной эффективностью при лечении ДПН. Ингибиторы SGLT-2 используются при лечении СД 2 типа и воздействуют на почки, подавляя реабсорбцию глюкозы. Хотя проведено множество клинических испытаний с участием ингибиторов SGLT-2, в подавляющем большинстве случаев не оценивались исходы, связанные с ДПН. Как упоминалось ранее, метаанализы не обнаружили корреляции между использованием ингибиторов SGLT-2 и эффективностью защиты дистальных отделов конечностей. В одном анализе показано, что агонисты GLP-1 статистически значимо снижали количество нежелательных явлений в конечностях по сравнению с ингибиторами SGLT-2 [45]. Этот вывод нуждается в дополнительных подтверждающих доказательствах, поскольку другой метаанализ не выявил различий между ингибиторами SGLT-2 и агонистами GLP-1 при рассмотрении ампутации конечности как специфического неблагоприятного исхода для них [46].

До сих пор ни в одном исследовании ингибиторы SGLT-2 не рассматривались в качестве монотерапии для лечения ДПН у пациентов с СД. Заглядывая в будущее, отметим, что в настоящее время проводится одно исследование (NCT05162690)¹, целью которого является проверка эффективности дапаглифлозина при ДПН.

В нескольких исследованиях на животных моделях показаны некоторые многообещающие предварительные данные. В одной работе ингибитор SGLT-2 ипраглифлозин протестирован на крысах для определения влияния на ДПН. Крысы были больны СД до начала тестирования — в качестве контроля использовались крысы, не страдающие заболеванием. В исследовании показано, что скорость проводимости периферических нервов конечностей улучшилась после лечения ингибиторами SGLT-2 [59].

В исследовании, в котором для индуцирования СД у крыс использовался стрептозотцин, показано, что терапия ингибиторами SGLT-2 может играть роль в замедлении патогенеза ДПН путем обращения вспять таких факторов риска, как окислительный стресс, воспаление и глюкозотоксичность [60]. В другой работе, в которой эмпаглифлозин применялся на крысах с СД, выявлено, что лечение ингибитором SGLT-2 предотвращало потерю кожных нервных волокон и периферическую гиперчувствительность [61].

Хотя эти исследования в целом дают представление о возможной эффективности ингибиторов SGLT-2 в ограничении ДПН, отсутствие клинических испытаний на людях означает, что нельзя делать выводы относительно эффективности этих препаратов у пациентов СД и ДПН.

Дз. Ляо и др. (*англ.* J. Liao et al.) в 2022 г. [62] сообщили о результатах исследования, изучающего влияние ингибитора SGLT-2 на периферическую нейропатию, связанную с СД. Среди 4401 участника развилась нейропатия у 15,16% в группе, получавшей ингибитор SGLT-2, по сравнению с 14,68% в контрольной. Кроме того, у большего числа пациентов в группе с ингибитором SGLT-2 наблюдалась сенсомоторная полинейропатия (84 (3,81%))

¹ Efficacy of Dapagliflozin in Diabetes Associated Peripheral Neuropathy // ClinicalTrials.gov. URL: <https://clck.ru/3GK39N> (date of access: 20.10.2024).

по сравнению с контрольной (90 (4,09 %)). Также наблюдалось относительное улучшение медианной и общей малоберцовой проводимости в группе, получавшей ингибитор SGLT2, по сравнению с теми, кто получал только таблетки мекобаламина перорально.

Ц. Ван и др. (англ. С. Wang et al.) в 2019 г. [63] в своем исследовании, оценивающем эффект комбинации дапаглифлозина и мекобаламина, обнаружили улучшение показателей сенсорной и моторной защиты в группе применения ингибиторов SGLT-2 по сравнению с теми, кто получал только мекобаламин перорально.

Хотя строгий контроль гликемии является важнейшей стратегией предотвращения развития диабетической нейропатии и нефропатии, повышенное внимание уделяется вариабельности гликемии как возможному фактору риска. В дополнение к гипергликемии и вариабельности другие факторы риска развития нейропатии и нефропатии включают в себя массу тела, кровяное давление, уровни липидов и мочевой кислоты. Хотя вариабельность экстрагликемических факторов может влиять на почечные исходы у пациентов с СД 2 типа, их роль в развитии нейропатии до конца не изучена. Современные подходы к лечению гипергликемии не в полной мере учитывают вариабельность уровня сахара в крови и часто связаны с увеличением веса, низким уровнем сахара в крови (гипогликемией) и повышенной ее вариабельностью. Это может привести к ухудшению контроля уровня сахара в крови и более серьезным осложнениям СД. Фактически, вариабельность уровня сахара в крови стала важным показателем лечения СД и может обеспечить более точный прогноз осложнений, чем традиционные измерения уровня HbA1c [64–66].

Еще несколько лет назад ингибиторы SGLT-2 в основном использовались у людей с ожирением и СД 2 типа в качестве второй или более поздней линии лечения. Из-за их способности снижать уровень сахара в крови после еды, не нарушая общего уровня гликемии, выдвинута гипотеза, что ингибиторы SGLT-2 уменьшают ее вариабельность. Кроме того, эта группа препаратов имеет ряд преимуществ перед пероральными гипогликемическими средствами. В дополнение к своему эффекту снижения гликемии ингибирование SGLT-2 также снижает массу тела, кровяное давление, уровень мочевой кислоты, триглицеридов и может даже повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. Однако положительное влияние SGLTs на снижение вариабельности негликемических факторов изучено не в полной мере. Краткосрочные испытания показали, что ингибиторы SGLT-2 могут снижать вариабельность гликемии у пациентов с СД как 1, так и 2 типов при постоянном мониторинге уровня глюкозы. Однако, для того чтобы полностью понять потенциальную пользу этих препаратов с точки зрения нейропатии и нефропатии, требуются более длительные периоды наблюдения. Во многих исследованиях вариабельность гликемии рассчитана на основе ежемесячных измерений HbA1c и креатинфосфокиназы. Такой подход к расчету вариабельности гликемии является более точным, чем использование данных, собранных только по завершении исследования. Чтобы оценить эффективность ингибиторов SGLT-2 в снижении вариабельности гликемии и риска сердечно-сосудистых осложнений, связанных с диабетической нейропатией и нефропатией, сравнены 2 группы пациентов с СД: 1 — лечение SGLT-2; 2 — контроль. В течение периода исследования обе группы находились под пристальным наблюдением и поддерживали одинаковый уровень HbA1c. В целом результаты указывают на то, что ингибиторы SGLT-2 могут помочь снизить вариабельность гликемии, что может уменьшить риск осложнений, связанных с СД. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих наблюдений и выяснения точных механизмов, посредством которых действуют ингибиторы SGLT-2. На сегодня

не проводилось никаких последующих исследований с участием этих двух групп пациентов с СД 2 типа для выяснения преимуществ устранения сердечно-сосудистых и гликемических факторов риска в связи с нейропатией и нефропатией. В случае СД 1 типа долгосрочные колебания уровня HbA1c были связаны с нейропатией независимо от его среднего уровня. Ранее сообщалось, что вариабельность гликемии, измеряемая коэффициентом вариации долгосрочных значений HbA1c, и уровней непрерывного градиента пульсового давления уменьшает нейропатию у пациентов с СД 2 типа [65–67].

Заключение

Диабетическая полинейропатия — тяжелое осложнение у лиц, страдающих СД, которое может протекать с различным исходом. Основная задача перед врачами — купирование болевого синдрома и профилактика развития побочных эффектов. Коррекция этих нарушений обеспечивается обширным выбором фармакологических препаратов. Лечение можно разделить на симптоматическое (SNRI, габапентиноиды, блокаторы натриевых каналов и ТЦА) и патофизиологическое (агонисты GLP-1). По эпидемиологическим данным, диабетическая полинейропатия встречается у большинства лиц, больных СД, и ее встречаемость с возрастом только увеличивается, поэтому необходимо проводить крупномасштабные исследования для профилактики и дальнейшей терапии этой патологии.

Список источников | References

1. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Current Cardiology Reports*. 2019;21(4):21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1107-y>.
2. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, Black T, Brewer LC, Foraker RE, et al.; American Heart Association. Life's essential 8: Updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):18–43. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001078>.
3. Gylfadottir SS, Weeracharoenkul D, Andersen ST, Niruthisard S, Suwanwalaikorn S, Jensen TS. Painful and non-painful diabetic polyneuropathy: Clinical characteristics and diagnostic issues. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019;10(5):1148–1157. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.13105>.
4. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–154. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
5. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic peripheral neuropathy: Epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(6):828–849. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.04.001>.
6. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):341–350. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032782>.
7. Mirian A, Aljohani Z, Grushka D, Florendo-Cumbermack A. Diagnosis and management of patients with polyneuropathy. *Canadian Medical Association Journal*. 2023;195(6):227–233. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.220936>.
8. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;126:3–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1>.
9. Sommer C, Geber C, Young P, Forst R, Birklein F, Schoser B. Polyneuropathies. *Deutsches Arzteblatt International*. 2018;115(6):83–90. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0083>.
10. Alleman CJM, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S, et al. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015;109(2):215–225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.04.031>.
11. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: Clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology*. 2014;13(9):924–935. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422-\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422-(14)70102-4).
12. Didangelos T, Doupis J, Veves A. Painful diabetic neuropathy: Clinical aspects. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;126:53–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00005-9>.

13. Zochodne DW. The challenges of diabetic polyneuropathy: A brief update. *Current Opinion in Neurology*. 2019;32(5):666–675. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000723>.
14. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: Practice guideline update summary: Report of the AAN guideline subcommittee. *Neurology*. 2022;98(1):31–43. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000013038>.
15. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Retinopathy, neuropathy, and foot care: Standards of care in diabetes — 2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):203–215. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc23-S012>.
16. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014(1):4–5. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub3>.
17. Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs*. 2012;26(1):39–67. DOI: <https://doi.org/10.2165/11594710-000000000-00000>.
18. Ko YC, Lee CH, Wu CS, Huang YJ. Comparison of efficacy and safety of gabapentin and duloxetine in painful diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(11):e14576. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijcp.14576>.
19. Wu CS, Huang YJ, Ko YC, Lee CH. Efficacy and safety of duloxetine in painful diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Systematic Reviews*. 2023;12(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02185-6>.
20. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: A systematic review. *Pain and Therapy*. 2021;10(1):55–68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00210-3>.
21. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A systematic literature review and network meta-analysis. *Clinical Therapeutics*. 2017;39(4):787–803.e18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.02.010>.
22. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016;16(11):1263–1277. DOI: <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1202764>.
23. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: Results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clinical Therapeutics*. 2011;33(2):159–166. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.02.007>.
24. Yokoyama T, Arakawa N, Domon Y, Matsuda F, Inoue T, Kitano Y, et al. Pharmacological, pharmacokinetics and safety profiles of DS-5565, a novel A2δ ligand. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;333(S1):E535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.07.1884>.
25. Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, Feins K, Hsu C, Merante D. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. *Diabetes Care*. 2014;37(12):3253–3261. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc14-1044>.
26. Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Mirogabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study in Asian patients. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019;10(5):1299–1306. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.13013>.
27. De Lera Ruiz M, Kraus RL. Voltage-gated sodium channels: Structure, function, pharmacology, and clinical indications. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015;58(18):7093–7118. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm501981g>.
28. Barbieri R, Nizzari M, Zanardi I, Pusch M, Gavazzo P. Voltage-gated sodium channel dysfunctions in neurological disorders. *Life*. 2023;13(5):1191. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13051191>.
29. Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG. The Na^v1.7 sodium channel: From molecule to man. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(1):49–62. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3404>.
30. Alexandrou AJ, Brown AR, Chapman ML, Estacion M, Turner J, Mis MA, et al. Subtype-selective small molecule inhibitors reveal a fundamental role for Nav1.7 in nociceptor electrogenesis, axonal conduction and presynaptic release. *PLoS ONE*. 2016;11(4):0152405. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152405>.
31. Wang J, Zheng Y, Chen Y, Gu M, Gao Z, Nan F. Discovery of aryl sulfonamide-selective Nav1.7 inhibitors with a highly hydrophobic ethanoanthracene core. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(3):293–302. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0267-z>.
32. Jo S, Bean BP. Lidocaine binding enhances inhibition of Nav1.7 channels by the sulfonamide PF-05089771. *Molecular Pharmacology*. 2020;97(6):377–383. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.119.118380>.
33. Buksnys T, Armstrong N, Worthy G, Sabatschus I, Boesl I, Buchheister B, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of lidocaine 700 mg medicated plaster vs. pregabalin. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(1):101–115. DOI: <https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1662687>.

34. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Revue Neurologique*. 2020;176(5):325–352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.361>.
35. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016;338:183–206. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neurosci.2016.06.057>.
36. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):616–631. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x>.
37. Farag HM, Yunusa I, Goswami H, Sultan I, Doucette JA, Eguale T. Comparison of amitriptyline and us food and drug administration-approved treatments for fibromyalgia: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2022;5(5):e2212939. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.12939>.
38. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol ED, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(2):162–173. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422-\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422-(14)70251-0).
39. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, White D, Bradburn M, Julious S, et al. 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. *The Lancet*. 2022;400(10353):680–690. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01472-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01472-6).
40. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131–2157. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>.
41. Willard FS, Douros JD, Gabe MB, Showalter AD, Wainscott DB, Suter TM, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17): e140532. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532>.
42. Urva S, Coskun T, Loh MT, Du Y, Thomas MK, Gurbuz S, et al. LY3437943, a novel triple GIP, GLP-1, and glucagon receptor agonist in people with type 2 diabetes: A phase 1b, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised, multiple-ascending dose trial. *The Lancet*. 2022;400(10366):1869–1881. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02033-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02033-5).
43. Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I, Mannucci E, Ceriello A. Comparison review of short-acting and long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Therapy*. 2015;6(3):239–256. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13300-015-0127-x>.
44. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2017;19 (4):524–536. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.12849>.
45. Lin DSH, Yu AL, Lo HY, Lien CW, Lee JK, Chen WJ. Major adverse cardiovascular and limb events in people with diabetes treated with GLP-1 receptor agonists vs SGLT2 inhibitors. *Diabetologia*. 2022;65(12):2032–2043. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05772-9>.
46. Du Y, Bai L, Fan B, Ding H, Ding H, Hou L, et al. Effect of SGLT2 inhibitors versus DPP4 inhibitors or GLP-1 agonists on diabetic foot-related extremity amputation in patients with t2dm: A meta-analysis. *Primary Care Diabetes*. 2022;16(1):156–161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.12.007>.
47. Nukada H. Ischemia and diabetic neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;126:469–487. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00023-0>.
48. Dinh Le T, Phi Thi Nguyen N, Thanh Thi Tran H, Luong Cong T, Ho Thi Nguyen L, Do Nhu B, et al. Diabetic peripheral neuropathy associated with cardiovascular risk factors and glucagon-like peptide-1 concentrations among newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2022;15:35–44. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S344532>.
49. Bakbak E, Terenzi DC, Trac JZ, Teoh H, Quan A, Glazer SA, et al. Lessons from Bariatric Surgery: Can increased GLP-1 enhance vascular repair during cardiometabolic-based chronic disease? *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2021;22(4):1171–1188. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09669-7>.
50. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311–322. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>.
51. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834–1844. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>.
52. Shiraishi D, Fujiwara Y, Komohara Y, Mizuta H, Takeya M. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) induces m2 polarization of human macrophages via STAT3 activation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;425 (2):304–308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.086>.

53. Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (age)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing age receptor (rage) expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010;391(3): 1405–1408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.12.075>.
54. Liu WJ, Jin HY, Lee KA, Xie SH, Baek HS, Park TS. Neuroprotective effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, synthetic exendin-4, in streptozotocin-induced diabetic rats. *British Journal of Pharmacology*. 2011;164(5):1410–1420. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01272.x>.
55. Ma J, Shi M, Zhang X, Liu X, Chen J, Zhang R, et al. GLP-1R agonists ameliorate peripheral nerve dysfunction and inflammation via p38 mapk/nf-kb signaling pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Molecular Medicine*. 2018;41(5):2977–2985. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3509>.
56. Jaiswal M, Martin CL, Brown MB, Callaghan B, Albers JW, Feldman EL, et al. Effects of exenatide on measures of diabetic neuropathy in subjects with type 2 diabetes: Results from an 18-month proof-of-concept open label randomized study. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015;29(8):1287–1294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.07.013>.
57. Ponirakis G, Abdul-Ghani MA, Jayyousi A, Almuhammad H, Petropoulos IN, Khan A, et al. Effect of treatment with exenatide and pioglitazone or basal-bolus insulin on diabetic neuropathy: A substudy of the Qatar Study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2020;8(1):e001420. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001420>.
58. Issar T, Kwai NCG, Poynten AM, Arnold R, Milner KL, Krishnan AV. Effect of exenatide on peripheral nerve excitability in type 2 diabetes. *Clinical Neurophysiology*. 2021;132(10):2532–2539. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.033>.
59. Takakura S, Toyoshi T, Hayashizaki Y, Takasu T. Effect of ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, on progression of diabetic microvascular complications in spontaneously diabetic Torii fatty rats. *Life Sciences*. 2016;147: 125–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.042>.
60. Oelze M, Kröller-Schön S, Welsch P, Jansen T, Hausding M, Mikhed Y, et al. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor empagliflozin improves diabetes-induced vascular dysfunction in the streptozotocin diabetes rat model by interfering with oxidative stress and glucotoxicity. *PLoS ONE*. 2014;9(11): e112394. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112394>.
61. Lee KA, Jin HY, Lee NY, Kim YJ, Park TS. Effect of empagliflozin, a selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on kidney and peripheral nerves in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes & Metabolism*. 2018;42(4):338–342. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2017.0095>.
62. Liao J, Kang A, Xia C, Young T, Di Tanna GL, Arnott C, et al. The impact of canagliflozin on the risk of neuropathy events: A post-hoc exploratory analysis of the CREDENCE trial. *Diabetes & Metabolism*. 2022; 48(4):101331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2022.101331>.
63. Wang C, Pan H, Wang W, Xu A. Effect of dapagliflozin combined with mecobalamin on blood glucose concentration and serum MDA, SOD, and COX-2 in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with peripheral neuropathy. *Acta Medica Mediterranea*. 2019;35(4):2211–2215.
64. Shuteeva TV. Modern approach in the treatment of pain syndrome in diabetic polyneuropathy. *Difficult Patient*. 2018;16(6):58–60. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/xyqdql>.
65. Azarova IE. NCF4 gene polymorphism, level of glutathione and glycated hemoglobin in type 2 diabetics with coronary artery disease. *Medical Genetics*. 2021;20(8):37–47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.08.37-47>.
66. Azarova YuE. The relationship of polymorphism rs12449964 of the phosphatidyl-ethanolamine-n-methyltransferase gene with the development of hypertriglyceridemia and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scientific Results of Biomedical Research*. 2021;7 (3):245–256. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-4>.
67. Ishibashi F, Kosaka A, Tavakoli M. Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor protects against diabetic neuropathy and nephropathy in modestly controlled type 2 diabetes: Follow-up study. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:864332. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.864332>.

Информация об авторах

Василий Юрьевич Цепелев  — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

E-mail: cepelevvyu@kursksmu.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8380-0289>

Ирина Олеговна Масалева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

E-mail: masalevs@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-524X>

Наталья Владимировна Болдина — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

E-mail: natalja.bldina@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4301-2951>

Ольга Витальевна Полякова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

E-mail: polyakovaov@kursksmu.net

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2717-6348>

Станислав Викторович Гунов — студент лечебного факультета, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия.

E-mail: gunov99@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9340-3850>

Information about the authors

Vasily Yu. Tsepelev✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

E-mail: cepelevvyu@kursksmu.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8380-0289>

Irina O. Masaleva — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

E-mail: masalevs@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-524X>

Natalia V. Boldina — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

E-mail: natalja.bldina@rambler.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4301-2951>

Olga V. Polyakova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Pharmacology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

E-mail: polyakovaov@kursksmu.net

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2717-6348>

Stanislav V. Gunov — Student of the Faculty of General Medicine, Kursk State Medical University, Kursk, Russia.

E-mail: gunov99@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9340-3850>

Рукопись получена: 20 мая 2024. Одобрена после рецензирования: 2 ноября 2024. Принята к публикации: 9 января 2025.

Received: 20 May 2024. Revised: 2 November 2024. Accepted: 9 January 2025.