

Современные возможности лечения диабетической полинейропатии

Варконьи Т., Кемплер П., Маньковский Б.

Резюме

В статье обсуждаются все последние достижения в лечении диабетической нейропатии. Несмотря на то, что все терапевтические варианты лечения сахарного диабета основаны на патофизиологической основе, этот подход менее используется при лечении такого «забытого осложнения», как диабетическая нейропатия. При патогенетически ориентированном лечении роль контроля гликемии и сердечно-сосудистых факторов риска пересматривается. Механизм действия бенфотиамина основан на сдерживании основных биохимических путей, в том числе полиола, гексозамина, белка-киназа-С, а также на уменьшенной выработке конечных продуктов гликирования. Альфа-липоевая кислота рассматривается как наиболее мощный антиоксидант. Описаны другие формы патогенетически ориентированного лечения, в том числе и использование Актовегина. Противосудорожные габапентин и прегабалин также, как и антидепрессант дулоксетин, представляют собой наиболее важные новые препараты для облегчения симптоматики. Рассматривается комбинированное лечение, сочетающее патогенетические и симптоматические препараты. Также рассмотрен широкий спектр немедикаментозной терапии.

Ключевые слова: диабетическая нейропатия, Актовегин, бенфотиамин, альфа-липоевая кислота, габапектин, прегабалин, дулоксетин

Диабетическая нейропатия – самое часто встречающееся осложнение сахарного диабета (СД), отмечающееся у половины пациентов, страдающих диабетом как 1, так и 2 типов. Диабетическая нейропатия характеризуется прогрессирующей гибелью нервных волокон и поражает соматический и вегетативный отделы периферической нервной системы. У 15-20 % пациентов, страдающих СД, отмечается болевая форма диабетической нейропатии [1, 2]. Клинические проявления диабетической нейропатии весьма многообразны, и болевой синдром отмечается не всегда. Вместе с тем отсутствие болей отнюдь не означает более благоприятное течение нейропа-

тии, поскольку даже при отсутствии каких-либо жалоб у больных может отмечаться выраженный нейропатический дефицит, в свою очередь, предрасполагающий к развитию синдрома «диабетической стопы», сустава Шарко (остеоартропатии) и к повышению смертности таких пациентов.

Согласно общепринятым классификациям, предложенными Thomas P. K. [3] и Boulton A. J. et al. [4], диабетические нейропатии разделяются на генерализованные и фокальные/мультифокальные (мононейропатии). Наиболее часто встречающейся, типичной формой генерализованной диабетической нейропатии является хроническая симметричная дисталь-

Варконьи Т., проф.

First Department of Medicine, University of Szeged,
Szeged, Hungary

Кемплер П., проф.

First Department of Medicine, Semmelweis University,
Budapest, Hungary

Маньковский Б. Н.,

д.мед.н., проф.,

член-корр. НАМН Украины

Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П. Л. Шупика,
кафедра диабетологии

ная сенсорно-моторная полинейропатия (часто называемая в клинической практике как диабетическая полинейропатия). Обычно диабетическая полинейропатия развивается на фоне и в результате длительно существующей гипергликемии. В свою очередь, хроническая гипергликемия «запускает» целый ряд патогенетических механизмов, приводящих к формированию функциональных и структурных поражений нервного волокна, таких как активация полиолового пути обмена глюкозы с накоплением в миелиновой оболочке нервов осмотически активного сорбитола, накопление продуктов неэнзиматического гликозилирования, нарушение липидного обмена и других нарушений [5-7]. Доказано, что у больных с диабетической полинейропатией имеется структурное повреждение эндоневральных микрососудов, схожее с повреждениями при диабетической ретинопатии [8]. Частое развитие диабетической полинейропатии, ретино- и нефропатии позволяет говорить об этих состояниях, как о типичных микрососудистых осложнениях СД. В крупном эпидемиологическом исследовании Eurodiab, проведенном во многих европейских странах, было выявлено, что факторами риска развития диабетической полинейропатии, наряду с гипергликемией и длительностью течения СД, являются также «классические» кардиоваскулярные факторы – артериальная гипертензия, повышение содержания триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности в плазме крови, курение, повышенный индекс массы тела [6]. Следует подчеркнуть, что в формировании диабетической полинейропатии, согласно современным представлениям, ведущую роль играет гипергликемия, сохраняющаяся в течение длительного периода времени. С течением времени у больных с диабетической полинейропатией могут развиваться выраженная нейропатическая боль и автономная (вегетативная) дисфункция.

Атипичная генерализованная диабетическая нейропатия отличается от типичной формы по многим признакам – началу (часто острое), течению, манифестации, взаимосвязи с поражением сосудов других бассейнов и механизмами развития. Вместе с тем, более 90 % случаев полинейропатий у больных СД представляют собой именно типичную диабетическую полинейропатию [2].

В 2009 году на специально организованном в г. Торонто (Канада) совещании экспертов в области диабетической нейропатии было принято новое определение диабетической полинейропатии, согласно которому – это «симметричная, сенсорно-моторная, дистальная полинейропатия, обусловленная метаболическими и микрососудистыми нарушениями в результате воздействия хронической гипергликемии и кардиоваскулярных факторов риска» [9].

Диабетическая полинейропатия обычно развивается постепенно, с нарастанием клинической симптоматики и характеризуется появлением сенсорных (чувствительных) нарушений вначале в области больших пальцев нижних конечностей с последующим вовлечением в процесс более проксимальных отделов, то есть формируется поражение по типу «носков». В далеко зашедших случаях на фоне выраженного поражения нижних конечностей в патологический процесс могут вовлекаться и верхние конечности. Дальнейшее прогрессирование диабетической полинейропатии может приводить к развитию моторных (двигательных) нарушений, таких как слабость, атрофия мышц стопы и кисти. Нарастающий нейропатический дефицит и выраженное снижение чувствительности приводят к развитию язвы стопы, которая в ряде случаев может быть первичной манифестацией диабетической полинейропатии.

У половины пациентов с диабетической полинейропатией отмечают так называемые «позитивные» симптомы в виде характерных жалоб на жгучую, пекущую, стреляющую боль, парестезии, появления необычных ощущений – онемения ног, чувство холода в ногах (при объективном осмотре эти жалобы не соответствуют данным обследования), чувство онемения ног, гиперстезии, аллодинии (появление болевых ощущений при предъявлении не болевого раздражителя). Характерным признаком диабетической полинейропатии является усиление болевого синдрома в ночное время и вызванное этим расстройство сна.

Кроме «позитивных» симптомов, при диабетической полинейропатии часто отмечают так называемые «негативные» симптомы, на которые пациент обычно активно не жалуется. К таким симптомам относятся снижение болевой (гипо-

и аналгезия), тактильной (гипо- и анестезия), вибрационной, температурной, прессорной чувствительности, снижение (вплоть до выпадения) рефлексов. Эти «негативные» симптомы формируют нейропатический дефицит, прогрессирование которого и лежит в основе резкого возрастания риска развития язвенно-некротического поражения нижних конечностей, то есть синдрома «диабетической стопы».

Снижение скорости проведения импульса по нервному волокну обычно является первым проявлением развивающейся диабетической полинейропатии, часто субклинической, то есть без характерных симптомов и признаков этого осложнения. Вместе с тем в реальной клинической практике электрофизиологическое обследование пациентов с СД проводится весьма редко, и диагноз диабетической полинейропатии обычно ставится на основании клинических данных.

На 8-м Международном симпозиуме по диабетической нейропатии в Торонто, Канада (октябрь 2009 г.), были предложены новые подходы к диагностике диабетической полинейропатии. Согласно этим предложениям диагноз диабетической полинейропатии может быть следующим: «возможная» диабетическая полинейропатия – при наличии у больного симптомов или объективных проявлений этого осложнения; «вероятная» – при наличии комбинации симптомов и объективных проявлений; «подтвержденная» – при наличии симптомов или объективных проявлений и снижения скорости проведения нервного импульса при электрофизиологическом обследовании; «субклиническая» форма – при отсутствии субъективных и объективных проявлений, но при наличии электрофизиологических нарушений [9].

Таким образом, нельзя ставить диагноз «подтвержденной» диабетической полинейропатии без проведения электрофизиологического обследования больного. Вместе с тем эксперты, разработавшие приведенные диагностические подходы, подчеркивают, что диагнозы «подтвержденной» и «субклинической» диабетической полинейропатии в настоящее время в основном используются в научных исследованиях.

Принимая во внимание высокую частоту встречаемости диабетической полинейропатии, значительное снижение качества жизни пациен-

тов с СД при развитии у них этого осложнения, опасность так называемых «третичных» осложнений (синдром «диабетической стопы», сустав Шарко), разработка эффективных методов профилактики и лечения диабетической полинейропатии представляют собой одну из наиболее актуальных задач современной диабетологии.

Естественно, учитывая ключевую патогенетическую роль гипергликемии в формировании микрососудистых осложнений СД и полинейропатии, следует подчеркнуть важность достижения и поддержания компенсации диабета, целевых значений уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина для предупреждения развития диабетической полинейропатии. Действительно, в классическом исследовании DCCT, включавшем более 1400 больных с СД 1 типа, было показано, что интенсивная инсулиноterapia приводила к снижению риска развития диабетической полинейропатии на 60 % по сравнению с группой лиц, получавших стандартную инсулиноterapia [10]. При этом этот протективный эффект лучшего гликемического контроля сохранялся в течение многих лет: после окончания рандомизированного исследования в последующем эпидемиологическом исследовании EDIC было выявлено, что через 13-14 лет после окончания DCCT у больных, которые исходно получали интенсивную инсулиноterapia, отмечалась значительно меньшая частота диабетической полинейропатии по сравнению со сравнимой группой [11].

Вместе с тем, у больных СД 2 типа до настоящего времени не получено убедительных данных о возможности снижения риска развития диабетической полинейропатии только за счет лучшего контроля гликемии [12]. Возможно, отсутствие таких результатов объясняется тем фактом, что ни в одном из недавно завершенных крупных интервенционных исследований, в которых изучалась эффективность интенсивной сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа, не ставилась цель провести детальное изучение воздействия такой терапии на риск развития именно полинейропатии.

С другой стороны, в настоящее время практически не имеется данных о том, что интенсификация сахароснижающей терапии способна улучшить течение уже имеющейся у пациентов диабетической полинейропатии.

Таким образом, несмотря на то, что достижение целевых значений гликемии является обязательным условием успешного лечения больных, страдающих СД, для эффективного лечения больных с диабетической полинейропатией следует применять и другие лечебные подходы.

В лечении больных с диабетической полинейропатией обычно разделяют два направления – патогенетическая и симптоматическая терапия. Патогенетическое лечение направлено на коррекцию факторов патогенеза диабетической полинейропатии, способно замедлить или даже остановить дальнейшее развитие полинейропатии, то есть оказывает так называемое «болезнь-модифицирующее» воздействие. Патогенетическая терапия потенциально способна повлиять на выраженность как нейропатического дефицита, так и симптомов полинейропатии. Симптоматическое лечение воздействует преимущественно на болевой синдром, не оказывает воздействия на патогенетические звенья развития полинейропатии и не модифицирует течение этого осложнения диабета, не корригирует имеющийся нейропатический дефицит. Вместе с тем, следует отметить, что болевой синдром не развивается без наличия поражения нерва (хотя выраженность болевого синдрома и неврологического дефицита не всегда коррелируют между собой), поэтому при необходимости назначения противоболевого симптоматического лечения патогенетическая терапия тоже является оправданной. С другой стороны, ряд препаратов, обладающих патогенетическим действием, способны в некоторой степени уменьшить и выраженность болевого синдрома.

В недавнем обзоре методов лечения диабетической полинейропатии Varkonyi et al. [13] предложили общую характеристику и показания к применению патогенетических и симптоматических препаратов для лечения диабетической полинейропатии (табл. 1).

В настоящее время не существует какого-либо одного препарата или группы препаратов симптоматического действия, которые могли бы оказать выраженный противоболевой эффект у большинства больных с диабетической полинейропатией. Реалистичной целью симптоматической терапии считается уменьшение выраженности болевого синдрома на 50 % от исходной. Поскольку такая эффективность не

достигается у каждого пациента с диабетической полинейропатией, достаточно часто требуется замена одного препарата другим. Кроме этого, каждый из используемых в настоящее время симптоматических препаратов имеет целый ряд побочных эффектов. Поэтому подбор симптоматических препаратов должен производиться индивидуально с учетом особенностей каждого пациента и возможности развития побочных эффектов назначаемых препаратов.

На совещании экспертов по диабетической полинейропатии в Торонто был предложен достаточно простой и удобный для применения в клинической практике алгоритм симптоматической противоболевой терапии у пациентов с диабетической полинейропатией [9]. Так, согласно этому алгоритму, вначале следует оценить наличие у больного сопутствующих заболеваний и оценить риск побочных действий назначаемых симптоматических препаратов. Рекомендуемыми препаратами первого ряда для симптоматического лечения предлагаются следующие: антидепрессанты (трициклические или дулоксетин) или антиконвульсанты (габапентин или прегабалин) [2]. Для всех этих препаратов имеется убедительная доказательная база их эффективности (уровень доказательности А) и четкое понимание дальнейших действий при отсутствии эффекта от назначенной начальной дозы. В случае неэффективности назначенных препара-

Таблица 1. Патогенетическая и симптоматическая терапия при различных проявлениях диабетической полинейропатии (по Varkonyi et al. [13] с модификациями)

Показание	Лечение
Нейропатический дефицит (снижение чувствительности, снижение/выпадение рефлексов), отсутствие клинических проявлений диабетической полинейропатии	Патогенетическое лечение
Болевая полинейропатия, наличие и выраженность нейропатического дефицита не могут быть определены обычными клиническими методами (в основном, нейропатия мелких нервных волокон)	Патогенетическое лечение + Симптоматическое лечение
Одновременное наличие у больного нейропатического дефицита и болевого нейропатии	Патогенетическое лечение + Симптоматическое лечение

тов и с учетом противопоказаний производится замена – антидепрессанты на антиконвульсанты и наоборот. При резистентном болевом синдроме следует рассмотреть возможность назначения опиоидов, хотя их применение крайне затруднительно в связи с регуляторными ограничениями.

Обычно симптоматические препараты назначаются в следующих дозировках:

Габапентин – 900-3600 мг в день с обязательной постепенной титрацией дозы (обычно по 300 мг в день) и распределением суточной дозы на 3 приема;

Прегабалин – 150-600 мг в день без необходимости титрации дозы;

Дулоксетин – 60-120 мг в день без необходимости титрации дозы.

Естественно, наиболее перспективными препаратами в лечении диабетической полинейропатии являются средства, воздействующие на патогенез полинейропатии. Следует отметить, что, к сожалению, целый ряд лекарственных препаратов, которые оказывали выраженное положительное воздействие на патогенез и течение диабетической полинейропатии в эксперименте, не показали своей эффективности при их назначении в клинических исследованиях у больных с диабетической полинейропатией (блокаторы альдозоредуктазы, факторы роста нервов, ингибиторы РКСbeta и ряд других). Вместе с тем, в настоящее время в терапевтическом арсенале врачей имеется ряд препаратов патогенетического действия, эффективность которых подтверждена в крупных многоцентровых клинических исследованиях.

В качестве средств патогенетической терапии диабетической полинейропатии используются два препарата: альфалиповая кислота и Актовегин.

Альфа-липоевая кислота, основной механизм действия которой заключается в защите клеток от оксидативных повреждений, используется для лечения больных с диабетической полинейропатией более 40 лет. В метаанализе данных исследований, включавших 1258 больных с диабетической полинейропатией, получавших внутривенные инфузии альфа-липоевой кислоты в течение 3 недель, было показано существенное уменьшение выраженности симптомов диабетической полинейропатии и нейропатического дефицита в результате проведенного лечения [14].

В недавнем метаанализе также была подтверждена эффективность альфа-липоевой кислоты в качестве патогенетического лечения диабетической полинейропатии [15]. Принимая во внимание возможность модифицирующего воздействия альфа-липоевой кислоты на течение диабетической полинейропатии, большой интерес представляют результаты самого длительного исследования в области диабетической полинейропатии – NATHAN-1, в которое были включены 460 больных с полинейропатией легкой и умеренной выраженности, получавшие терапию альфа-липоевой кислотой или плацебо в течение 4 лет. Лечение хорошо переносилось пациентами и у них не отмечались выраженные побочные эффекты. Хотя в этом исследовании не было отмечено статистически достоверного влияния на первичную конечную точку (совокупность ряда проявлений полинейропатии и электрофизиологических характеристик), было выявлено достоверное замедление прогрессирования нейропатического дефицита под влиянием терапии альфа-липоевой кислотой [16].

Принимая во внимание данные клинических исследований и многолетний опыт использования альфа-липоевой кислоты, рекомендуются следующие дозы и схемы назначения препарата для лечения диабетической полинейропатии. При выраженной диабетической полинейропатии рекомендовано начинать лечение с введения препарата внутривенно в дозе 600 мг однократно в сутки в течение 5-15 дней с последующим переходом на пероральный прием в дозе 600 мг в день в течение 2-3 месяцев с повторными курсами терапии при необходимости. При выраженной диабетической полинейропатии и невозможности начального внутривенного введения препарата возможен пероральный прием в большей дозе – по 600 мг 2-3 раза в день. Альфа-липоевая кислота принимается за 30-60 минут до или через 120 минут после приема пищи.

Бенфотиамин – жирорастворимый дериват витамина B1 – также используется в качестве патогенетической терапии диабетической полинейропатии. Механизм действия данного препарата заключается в блокировании 3 основных биохимических путей, активируемых в результате хронической гипергликемии, и предотвращении тем самым гипергликемического повреждения

органов-мишеней. В пилотном клиническом исследовании было показано дозозависимое положительное воздействие бенфотиамина на проявления диабетической полинейропатии [17].

К патогенетическим препаратам для лечения диабетической полинейропатии относится и Актовегин, препарат широко использующийся в неврологической практике для лечения пациентов с энцефалопатиями различного генеза, после инсульта и других групп больных. Актовегин представляет собой депротеинизированный ультрафильтрат крови телят, содержащий более 200 биологически активных субстанций. Эти вещества воздействуют на ряд внутриклеточных процессов, что обуславливает положительные нейропротекторные и метаболические свойства препарата. В проведенных ранее экспериментальных исследованиях было показано улучшение процессов утилизации кислорода и глюкозы в тканях, улучшение энергетического метаболизма, повышение выживаемости нейронов, ингибирование активности фермента поли-ADP-рибозы-полимеразы, уменьшение оксидативного стресса, активация NF-kB, уменьшение апоптоза нервных клеток под влиянием Актовегина [18]. На 23-м ежегодном заседании рабочей группы по изучению диабетической нейропатии при Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (Neurodiab 2013, Барселона, Испания) были представлены новые данные о значительном улучшении кровотока в седалищном нерве при экспериментальном СД под воздействием Актовегина [23].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, включавшем 567 больных с диабетической полинейропатией, разделенных на 2 группы – получавших Актовегин (вначале парентерально в дозе 2000 мг в сутки в течение 20 дней, затем по 600 мг 3 раза в день в течение 140 дней) или плацебо – было показано, что Актовегин приводил к статистически достоверному уменьшению показателя TSS (общий симптоматический счет) и порога вибрационной чувствительности, что являлось первичными конечными точками исследования [19]. Таким образом, Актовегин оказывал выраженное позитивное воздействие в плане уменьшения выраженности симптомов диабетической полинейропатии и улучшения функционирования крупных нервных волокон

(что проявлялось снижением порога вибрационной чувствительности, объективно оцениваемого с помощью биотензиометра). Несмотря на большие дозы Актовегина, препарат хорошо переносился и профиль побочных эффектов был сопоставим с таковым в группе лиц, получавших плацебо.

Следует отметить, что в последние годы накоплен большой массив данных о наличии церебральной дисфункции, когнитивных расстройств у больных СД. Предполагается, что эти нарушения функционирования головного мозга у больных СД обусловлены воздействием как свойственных СД метаболических факторов, так и поражением церебральных сосудов [20]. Можно предположить, что Актовегин может оказывать одновременное положительное воздействие на течение периферической диабетической полинейропатии и улучшать когнитивные функции у больных СД [21]. Так, недавно были опубликованы данные о том, что Актовегин улучшает когнитивные функции (пространственное запоминание, память), выживаемость нейронов гиппокампа после церебральной ишемии у крыс [22].

Возникает вопрос о целесообразности профилактического применения препаратов патогенетического действия для предупреждения развития полинейропатии у больных СД. Хотя, теоретически такое предположение выглядит обоснованным, в настоящее время нет данных, которые бы подтверждали возможность профилактического назначения препаратов. Кроме этого, мы не можем предсказать, у кого из пациентов с диабетом разовьется полинейропатия и кто, соответственно, нуждается в проведении длительного профилактического лечения. Поэтому в настоящее время основными подходами к профилактике диабетической полинейропатии, равно как и других осложнений СД, являются поддержание нормогликемии и коррекция кардиоваскулярных факторов риска.

Таким образом, диабетическая полинейропатия является не только самым частым осложнением СД, но и представляет большие сложности в плане ее диагностики и лечения. При выборе методов терапии больных с диабетической полинейропатией следует учитывать имеющиеся данные крупных клинических исследований и отдавать предпочтение препаратам, воздействующим на патогенез развития этого осложнения СД.

Литература

1. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458–1486.
2. Tesfaye S., Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and Management of Diabetic Painful Distal Symmetrical Polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 2456–2465.
3. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (Suppl. 2): S54–S57.
4. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D, American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–962.
5. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999; 22: 1479–1486.
6. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–350.
7. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, Litchy WJ, Dyck PJ, Klein CJ, Rizza RA, Pach JM, Klein R, Larson TS, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2282–2288.
8. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 1994; 36: 408–415.
9. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al.; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33: 2285–2293.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993; 329: 977–86.
11. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM; Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010; 33:1090–1096.
12. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011; 343: d4169.doi: 10.1136/bmj.d4169.
13. Várkonyi T, Putz Z, Keresztes K, Martos T, Lengyel C, Stirban A, Jermendy G, Kempler P. Current Options and Perspectives in the Treatment of Diabetic Neuropathy. *Current Pharmaceutical Design*, 2013; 19: 4981–5007.
14. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004; 21:114–121.
15. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012:456279.
16. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R, Tritschler H, Munzel U, Maus J, Schütte K, Dyck PJ. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011; 34: 2054–2060.
17. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005; 43:71–77.
18. Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H, Pflüger M, Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*. 2012; 322: 222–227.
19. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylauly Z, Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1479–1484.
20. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2: 246–255.
21. Boulton AJM, Kempler P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2013; 29: 327–333.
22. Meilin S, Machicao F, Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following forebrain ischaemia. *J Cellular Molecular Medicine*. 2014; doi: 10.1111/jcmm.12297.
23. Cotter MA, Cameron NE. Actovegin® treatment corrects nerve and neurovascular dysfunction in diabetic rats. Poster presented at Neurodiab 2013. ACTO-FPA-022014-017

Abstract

We aimed to summarise recent advances in the therapy of diabetic neuropathy. Although all therapeutic choices in the treatment of diabetes mellitus itself are based on clear pathophysiological basis, this approach is less present in the treatment of the “forgotten complication”, diabetic neuropathy. As part of pathogenetic oriented treatment, the role of glycemic control and cardiovascular risk factors are reviewed. The mode of action of benfotiamine is based on inhibition of key alternative pathways, including the polyol, hexosamine, protein-kinase-C pathways, and inhibition of advanced glycation end products formation, just as on activation of transketolase. Alpha-lipoic-acid is considered as the most potent antioxidant. Other forms of pathogenetic oriented treatment, including actovegin, will be summarised. The anticonvulsants gabapentin and pregabalin, as well as the antidepressant duloxetine represent the most important new drugs among agents for symptomatic relief. Most likely, we should offer combination treatment to our patients much more often, first of all combination of pathogenetic and symptomatic drugs. Finally, the broad spectrum of non-pharmacological treatment will be reviewed.

Keywords: Diabetic neuropathy, Actovegin, benfotiamine, alpha-lipoic-acid, gabapentin, pregabalin, duloxetine