

Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет^[1]
Городская клиническая
больница № 52^[2]

Диабетическая нейропатия. Методы лечения

С.В. Подачина^[1], Г.А. Королева^[2]

Эндокринология

Диабетическая периферическая полинейропатия (ДПП) является самым часто встречающимся осложнением сахарного диабета. По данным различных авторов, распространенность у больных колеблется от 30 до 100% и зависит от типа сахарного диабета, длительности и компенсации заболевания [1]. Особую проблему представляет сахарный диабет типа 2, потому как его начало часто остается незамеченным для пациента и клинические симптомы проявляются уже при наличии осложнений.

Основной причиной развития ДПП является гипергликемия. Поддержание нормогликемии у больных сахарным диабетом – непростая задача. Колебания глюкозы в течение суток имеют много причин, среди которых прием пищи, эмоциональные состояния, физические нагрузки и др. Такие крупномасштабные исследования, как DCCT (1993) и UKPDS (1998) показали зависимость развития осложнений сахарного диабета от длительно-

сти заболевания и компенсации углеводного обмена. Для больных сахарным диабетом типа 2 влияние на развитие осложнений оказывает не только декомпенсация и длительность сахарного диабета, но и повышение артериального давления и гиперлипидемия [7, 8]. Морфологические изменения нервной ткани у больных сахарным диабетом достаточно специфичны и отмечаются во всех отделах центральной, периферической и вегетативной нервной системы. Изменения характеризуются уменьшением числа аксонов в нервных стволах. В начале поражаются более тонкие, безмиелиновые волокна, в дальнейшем происходит истончение и демиелинизация нервных волокон, повреждение леммоцитов (шванновских клеток) вплоть до полной дегенерации. Все это приводит к денервации тканей, причем дегенеративные изменения происходят и в нервных ганглиях, в результате чего уменьшается число клеточных структур [4]. Из всего многообразия изученных механизмов, влияющих на развитие диабетической нейропатии, наиболее обоснованными и доказанными являются метаболические и сосудистые (поражение *vasa nervorum*) [9]. В условиях относительного или абсолютного дефи-

цита инсулина и, как следствие этого – гипергликемии, активизируется полиоловый шунт. Это путь утилизации глюкозы в инсулиннезависимых тканях, в том числе нервной. В условиях нормогликемии через полиоловый шунт утилизируется всего лишь около 1% глюкозы. При хронической гипергликемии активизируется утилизация глюкозы через полиоловый шунт, вследствие чего происходит частичное истощение ферментных систем (альдозоредуктаза и сорбитолдегидрогеназа). В связи с этим в нервных клетках леммоцитах происходит накопление сорбитола, а также каскад метаболических нарушений: истощение эндогенного антиоксиданта таурина, усиление аутоокисления глюкозы и накопление кислородосодержащих свободных радикалов. Накопление сорбитола приводит к осмотическим нарушениям, набуханию клеток и их гибели. Нарушение утилизации глюкозы через полиоловый шунт, снижение образования АТФ и снижение активности Na⁺/K⁺-АТФазы приводит к накоплению внутриклеточного Na⁺ и структурным изменениям нейронов, снижению скорости проведения импульса по миелиновым волокнам у больных сахарным диабетом. Накопление сорбитола



в клетках способствует снижению поступления миоинозитола в клетку, из которого синтезируется фосфоинозитол – основной регулятор Na^+/K^+ -АТФазы [4]. Другим метаболическим нарушением в условиях гипергликемии является гликирование белков, в частности белковых структур нервного волокна. Гликирование – это процесс соединения альдегидной группы углеводной молекулы (глюкозы, фруктозы) и аминогруппы белковой молекулы без участия ферментов. Гликирование миелина приводит к нарушению проводимости по нервному волокну. Гликирование ферментов (альдозоредуктазы, сорбитолдегидрогеназы) способствует еще большему энергетическому дефициту нервной клетки. Наравне с метаболическими нарушениями на развитие нейропатии влияют и изменения эндоневральных капилляров – *vasa nervorum*. Гипергликемия является причиной развития эндотелиальной дисфункции с избыточной продукцией вазоконстрикторных факторов (эндотелин-1, ангиотензин), подавлением синтеза простагландина, NO (эндотелиального фактора релаксации) – сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов [6]. Роль оксида азота (NO) не ограничивается дилатацией локального участка сосудистого русла. Это вещество способно подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки, блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление ЛПНП, адгезию молекул воспаления на эндотелиальных клетках, продукцию эндотелина и др. Изменения мелких сосудов у больных сахарным диабетом характеризуются эндотелиальной деструкцией с отложением фибрина, утолщением и фиброзом меди, избыточной продукцией коллагена, фибронектина, ламелина. Подобные изменения сосудов приводят к развитию ишемической гипоксии нервов, усилению анаэробного гликолиза с избыточным образованием лактата и низким синтезом АТФ. Окислительный стресс –

это один из наиболее важных факторов развития поздних осложнений сахарного диабета. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются: гипоксия, снижение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активизация полиолового шунта. Избыточная продукция кислородосодержащих свободных радикалов способствует окислению мембранных липидов в нервных клетках. «Мишенью» для свободных радикалов является и молекула NO, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество ONOO (пироксинитрит). Усиливает деградацию NO повышенное образование супероксидного аниона – продукта окислительного стресса. При активизации полиолового шунта у больных диабетом резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы – фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина [9]. У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и восстановленным глутатионом. При гипергликемии снижается активность гликированных ферментов, поэтому превалируют прооксидантные факторы. Современная фундаментальная наука ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока отводит окислительному стрессу. В экспериментальной эндокринологии доказана эффективность влияния изосорбата нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и улучшение эндоневрального кровотока [9].

В 2001 году Майкл Браунли описал новый взгляд на механизм развития нарушений метаболизма, приводящих к поражению *vasa nervorum* и нервных волокон. Патологический процесс в эндотелии, сосудистой стенке и нервном волокне связан с блокадой гексоаминового пути утилизации глюкозы и накоплением глюкозо-6-фосфата. Повышенное образование глюкозо-6-фосфата способствует активизации про-

Классическим представителем лекарственной формы α -липоевой кислоты является препарат Эспа-липон (Esparta GmbH, Германия). Эспа-липон это не только антиоксидант, это препарат с хорошими дезинтоксикационными и гепатопротекторными свойствами, что чрезвычайно важно для пациентов с сахарным диабетом.

теинкиназы C и образованию большого количества продуктов избыточного гликирования (AGEs), что приводит к нарушению эндотелий-зависимых реакций и нарушению функции нервных волокон. Причиной блокады обмена глюкозы у больных сахарным диабетом является разрушение митохондриальной ДНК супероксидным анионом в результате оксидативного стресса [12]. Первую клиническую классификацию диабетической нейропатии предложил В. М. Прихожан (1981), описав центральную и периферическую (ПДН) формы, острые и хронические нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы [3]. В 1998 г. в Сан-Антонио была принята классификация, подразделяющая ДН на доклиническую и клиническую стадии. Эта классификация ориентирует врачей на возможность профилактических лечебных мероприятий. Клинические проявления диабетической полинейропатии (ДП) возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД типа 1. У пациентов, страдающих СД типа 2, проявления ДН выявляются одновременно с диагностированием заболевания. Явная форма ПДН проявляется у 50–70% больных. Электромиографическое исследование позволяет выявлять ПДН у 100% больных СД. Больные жалуются на онемение, боли в ногах, мышечную слабость, зябкость конечностей, парестезии. Симметрично нарушается температурная, тактиль-

Эндокринология



ная и болевая чувствительность, развивается гипо- и арефлексия. Проявлением периферических вегетативных поражений является формирование трофических нарушений вплоть до язвенных дефектов тканей, нарушения потоотделения, изменения цвета кожных покровов и др. Нейропатическая боль – одна из самых сильных страданий больных СД, которая трудно поддается лечению. Большую проблему для врача и пациента составляет диабетическая автономная (висцеральная) нейропатия (ДАН). В 1986 г. D. J. Ewing выделил две группы расстройств вегетативной регуляции у больных сахарным диабетом: клинически явное и бессимптомное течение ДАН, а также впервые показал зависимость продолжительности жизни больных с ДАН и без нее. Клинические проявления ДАН настолько разнообразны, что зачастую маскируют истинную причину плохого самочувствия больного. Наиболее опасной формой ДАН является кардиоваскулярная форма. Клиническими проявлениями этой формы являются синусовая тахикардия, ригидный сердечный ритм, ортостатическая гипотония, безболевая форма стенокардии и инфаркта миокарда, характерные изменения ЭКГ – депрессия ST, удлинение интервала QT, инверсия зубца T. Недостаточная осведомленность врачей, поздняя диагностика и отсутствие терапии в ранние стадии ДАН являются причиной инвалидизации и высокой смертности больных СД. Диабетическая автономная нейропатия желудочно-кишечного тракта с множественными дисфункциями на всех уровнях: рефлюкс-эзофагиты, дисфагии, тошнота, рвота, атония желудка и гастропарез, энтеропатия с усилением моторики кишечника с профузными поносами или стойкими, не поддающимися терапии запорами. Мочеполовые нарушения характеризуются эректильной дисфункцией у мужчин, мочевым рефлюксом, атонией мочевого пузыря. У больных с длительным течением сахарного диабета на фоне ДАН нарушается адре-

налин опосредованная клиника гипогликемического состояния, которое характеризуется внезапным наступлением гипогликемии и более тяжелым течением. Основным условием лечения и профилактики осложнений сахарного диабета является стойкая компенсация углеводного обмена. Но собственная врачебная практика показывает, что даже тщательный контроль гликемии не всегда препятствует развитию осложнений, и первыми проявлениями диабетических осложнений являются именно симптомы периферической нейропатии. В последние годы препараты α -липоевой кислоты (Эспа-липон, Esparna GmbH) занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений сахарного диабета. α -липоевая кислота является коферментом пируватдегидрогеназного комплекса и участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата и кетокислот в митохондриальном аппарате всех клеточных структур организма. R-изомер липоевой кислоты повышает периферический захват глюкозы и тем самым уменьшает инсулинорезистентность (D. E. Estrada et al., 1996) [20]. Назначение больным СД препаратов α -липоевой кислоты усиливает метаболизм глюкозы в мышцах и печени, повышает образование АТФ [10]. SH-группы восстановленной формы α -липоевой кислоты предохраняют ферментные структуры клеток от окисления, усиливая собственную антиоксидантную защиту клеток. Отмечено воздействие липоевой кислоты на перекисное окисление липидов. Нейротропный эффект α -липоевой кислоты заключается в нормализации процессов гликолиза в нервном волокне, функции Na^+/K^+ -АТФазы и повышении антиоксидантной защиты как непосредственно, так и через ферментные и витаминные механизмы [11]. Повышается активность эндотелиальной NO-синтазы и синтез оксида азота, улучшается эндоневральный кровоток. Назначение α -липоевой кислоты повышает чувствительность сенсорных нейронов к фак-

тору роста нервов (Kunt et al., 2000), тем самым, восстанавливая структуру нерва и улучшая аксональный транспорт. Отмечено уменьшение активности Nf-kB фактора, усиливающего в условиях окислительного стресса выработку вазоконстрикторов. Было проведено несколько крупных исследований, посвященных эффективности и безопасности α -липоевой кислоты. Исследование ALADIN (Ziegler et al., 1995) позволило определить дозу α -липоевой кислоты с хорошим терапевтическим результатом. Наиболее эффективной оказалась инфузионная терапия в дозе 600 мг, при которой было отмечено улучшение периферической чувствительности (тепловой, температурной, тактильной, вибрационной). Исследование проводилось в течение трех недель и показало эффективность кратковременной терапии α -липоевой кислотой у больных с диабетической нейропатией. Исследование ALADIN II проводилось в течение 2-х лет, оценивалось действие α -липоевой кислоты на течение диабетической периферической нейропатии. Препарат назначался орально по 600 и 1200 мг. Длительное назначение показало положительное влияние на течение диабетической периферической полинейропатии и безопасность при длительном назначении α -липоевой кислоты. ALADIN III (1999) – рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование эффективности курсового применения α -липоевой кислоты в терапии периферической ДПН с участием 508 пациентов, которые были рандомизированы на 3 группы, сходные по клиническим характеристикам. В ходе исследования ALADIN III (1999) оценку эффективности терапии проводили с использованием показателей TSS. TSS используется для оценки степени выраженности ДПН в баллах по интенсивности наиболее часто встречающихся жалоб (боль, парестезии, онемение, жжение). Показатель TSS может колебаться от 0 (отсутствие симпто-



мов) до 14. В ходе исследования ALADIN III (1999) не было отмечено статистически достоверного изменения показателей TSS между группами больных, получающих α-липоевую кислоту и плацебо, как после 3-недельного курса внутривенной терапии, так и через 6 месяцев последующего лечения таблетированной формой, в дозе 1800 мг/сутки. Статистически достоверные результаты улучшения течения ДПН были показаны при оценке объективных показателей. Классическим представителем лекарственной формы α-липоевой кислоты является препарат Эспа-липон (Espanma GmbH, Германия). Эспа-липон это не только антиоксидант, это препарат с хорошими дезинтоксикационными и гепатопротекторными свойствами, что чрезвычайно важно для пациентов с сахарным диабетом. Схема лечения препаратом напрямую зависит от стадии невропатии. Пациентам с выраженным функциональным нейропатическим дефектом лечение начинают с в/в введения 600 мг препарата ежедневно (10–15 введений) с последующим переходом на пероральный прием по 300–600 мг (в зависимости от переносимости) ежедневно в течение 2–3-х месяцев. Подобные курсы терапии желательны проводить не реже 2-х раз в год. Если речь идет о проявлениях невропатии без выраженного функционального дефекта или о субклинической стадии, то можно ограничиться пероральным приемом препарата по 300–600 мг в сутки.

На кафедре эндокринологии Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова было проведено исследование, целью которого было изучение эффективности Эспа-липона у 20 больных сахарным диабетом, осложнившимся невропатией. Среди обследованных было 16 женщин в возрасте от 47 до 71 года с длительностью заболевания 10–25 лет и 4 мужчин в возрасте от 46 до 61 года с длительностью заболевания 15–25 лет. Лишь у одного больного с выраженной

диабетической полинейропатией длительность заболевания составляла 1 год. У 5 больных имелся сахарный диабет I типа, у 15 – типа II. Критериями включения больных в исследование были длительность диабетической невропатии не менее 2 лет, отсутствие явных клинических признаков макроангиопатии (теплые нижние конечности, удовлетворительная пульсация на *a. dorsalis pedis*, отсутствие связи боли с физическими нагрузками, отсутствие в анамнезе острых осложнений макроангиопатии). Учитывали также наличие сниженной вибрационной, тактильной, температурной, мышечно-суставной и болевой чувствительности.

В течение первых 3 недель в стационаре проводили общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, исследование гликемического профиля, глюкозурии и определение гликозилированного гемоглобина. Вибрационную чувствительность оценивали с помощью камертона «Riedel Seifert» на кончике большого пальца левой и правой ноги. Болевую чувствительность определяли в баллах по «шкале болей» (модифицированная шкала по Mc Greii) на обеих нижних конечностях: 0 – полное отсутствие болей, 20 баллов – очень сильные боли. Общее состояние больного оценивали с помощью анкеты «Clinical Global Impression».

Эспа-липон в течение 3 недель вводили внутривенно в виде инфузий (по 600 мг/сут.), а затем назначали внутрь (по 600 мг/сут.) на 3–6 мес.

Парестезии и дизестезии имелись у 94% больных, боли в нижних конечностях различной степени выраженности в покое – у 100%. Интенсивность болей до лечения составила в среднем $15,7 \pm 1,19$ балла. Вибрационная чувствительность была снижена у всех обследованных и составила на кончике большого пальца правой ноги $2,6 \pm 0,6$ балла, а на кончике большого пальца левой ноги – $2,9 \pm 0,47$ балла. Степень тяжести состояния рас-

Крем Бальзамед-интенсив подходит любому человеку, имеющему сухую кожу, склонную к зуду, ороговению и инфицированию, в том числе и для больных диабетом. Производится крем в Германии фирмой Эспарма, ГМБХ. В состав крема входит мочевины (10%) – необходимый компонент для поддержания водного баланса эпидермиса.

ценена как средняя у 9 больных, значительная у 10 и серьезная у 1. В результате лечения α-липоевой кислотой уже во время второго визита отмечено статистически достоверное ($p < 0,0001$) увеличение вибрационной чувствительности на кончике большого пальца правой и левой ноги и уменьшение интенсивности болей.

Боли в нижних конечностях полностью исчезли через 4–5 мес. лечения у 5 больных и значительно уменьшились у остальных. Улучшение показателей вибрационной чувствительности, достигавшее максимума через 3 мес., выявлено у всех больных. В дальнейшем, несмотря на продолжение лечения, вибрационная чувствительность не менялась. Практически у всех больных исчезли парестезии. Положительная динамика указанных нарушений способствовала улучшению качества жизни больных.

Показатели липидного обмена на протяжении всего периода лечения оставались практически постоянными. Сахароснижающую терапию почти не меняли; у некоторых больных дозы сахароснижающих препаратов даже несколько уменьшили. Тем не менее, у больных отмечено постепенное снижение уровня гликозилированного гемоглобина HbA1 и HbA1c в плазме крови. Это позволяет предположить, что α-липоевая кислота снижает скорость гликозилирования белков в организме, что и приводит к уменьшению со-

Эндокринология



В состав крема Бальзамед-интенсив входят природные антиоксиданты, масла, экстракты лечебных трав и мочевины, нормализующие водно-липидный баланс кожи, стимулирующие кровообращение, микроциркуляцию и основные функции кожи.

эндокринология

держания гликозилированного гемоглобина [22].

Таким образом, α -липоевая кислота (Эспа-липон) оказывает положительное влияние на течение диабетической нейропатии и может использоваться в комплексной терапии сахарного диабета, осложнившегося нейропатией. Механизм трофических нарушений кожи нижних конечностей у больных сахарным диабетом и возможность лечения или предупреждения этих проявлений представляет не менее важную задачу для врача, чем глубокое изучение нейропатических поражений.

Нервная трофика – это такое действие нервов на ткань, в результате которого меняется обмен веществ в ней в соответствии с потребностями в каждый данный момент [5]. Это значит, что трофическое действие нервов тесно связано с другими их функциями (чувствительной, моторной, секреторной) и вместе с ними обеспечивает оптимальную функцию каждого органа. Сухость кожи (ксероз), гиперкератозы, трещины являются благоприятным условием для инфекции. Ксероз кожи стоп – не просто косметическая проблема, а звено патогенеза синдрома диабетической стопы. У больных сахарным диабетом сухость кожи стоп медленно устраняется под действием обычных косметических средств, что связано с нарушением трофического эффекта вегетативных нервных волокон. В тканях при нарушении иннервации возникают суще-

ственные морфологические изменения. В коже или слизистых последовательно развиваются все стадии воспаления. В итоге развивается язва, не имеющая тенденции к заживлению. Исследование тонкой структуры показало изменение органелл. Митохондрии уменьшаются в количестве, их матрикс просветляется. Очевидно, с этим связано нарушение окислительного фосфорилирования и Ca_2 -аккумулирующей способности митохондрий, а вместе с этим и энергетических возможностей клетки. В денервированных тканях снижается митотическая активность. Устранение инфекции, травмы, высыхания не предотвращает процесс, но замедляет его развитие [15, 16].

Что касается функциональных расстройств при развитии нейродистрофического процесса, то последствия денервации будут разными в зависимости от того, о какой ткани идет речь. Например, скелетная мышца при денервации утрачивает свою главную функцию – способность сокращаться. Сердечная мышца сокращается даже при перерезке всех экстракардиальных нервов. Слюнная железа будет секретировать слюну, но характер ее уже не будет зависеть от вида пищи. Сказанное просто и понятно. Гораздо интереснее то обстоятельство, что денервированная ткань реагирует на многие гуморальные факторы иначе, чем нормальная. Речь идет прежде всего о медиаторах нервной системы. В свое время В. Кеннон (1937) установил, что скелетные мышцы, лишённые симпатических нервов, реагируют на адреналин не меньше, а больше, чем в норме, те же мышцы, отъединённые от моторных (холинэргических) нервов, реагируют на ацетилхолин сильнее, чем в норме. Так был открыт закон денервации, что означает повышенную чувствительность денервированных структур. В частности, это связано с тем, что холинорецепторы, которые в нормальных мышцах со-

средоточены только в области мионевральных синапсов, после денервации появляются на всей поверхности мембраны миоцита. Теперь известно, что необычность ответа денервированных структур состоит не только в повышении, но и в извращении, когда, например, вместо расслабления сосудистых мышц получается их сокращение. Легко представить, что это будет означать, например, для сосудов, для кровообращения [5].

Процесс осложняется тем, что вслед за чисто нейротрофическими изменениями подключаются нарушения крово- и лимфообращения (микроциркуляция), а это влечет за собой гипоксию. Таким образом, патогенез неврогенных дистрофий сегодня представляется как сложный, многофакторный процесс, который начинается с того, что нервная система перестает «управлять обменом веществ» в тканях, а вслед за этим возникают сложные нарушения метаболизма, структуры и функции [19].

Основным лечением больных сахарным диабетом и лечением, предупреждающим развитие осложнений, является компенсация углеводного обмена. Фармакологическая промышленность предлагает лекарственные препараты для лечения больных с ДПП. Это препараты липоевой кислоты, витамины группы В, обладающие сильным антиоксидантным эффектом, позволяющие улучшить структурные и функциональные свойства нервного волокна. При индивидуальном общении врача с пациентом или при проведении школы диабета обязательным является обсуждение вопроса ухода за ногами. Специально для больных сахарным диабетом была разработана инновационная линия косметических средств на основе мочевины – Бальзамед-интенсив (производитель Эспарма ГМБХ, Германия). Мочевина, она же карбамид, она же *urea* (лат.), – основной активный компонент урины и пота. Без нее кожа засохла бы, как

БАЛЬЗАМЕД – для ног защиты лучше нет!

Базовый и интенсивный составы для ухода за кожей стоп при:

- сухости, шелушении и трещинах
- трофических нарушениях и раздражениях
- сухости кожи стоп при сахарном диабете*

Стратегия круглосуточного ухода за стопами:

Днем:
BALSAMED

На ночь:
BALSAMED intensiv

Втирают легкими массирующими движениями в кожу стоп, особое внимание уделяя участкам с трещинами, мозолями, гиперкератозом и участкам испытывающим механические нагрузки (подвергающиеся трению и испытывающих избыточное давление).



*О.В. Удовиченко, Е.В. Бублик, СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА БАЛЬЗАМЕД-ИНТЕНСИВ И ТРАДИЦИОННОГО КРЕМА ПРИ СУХОСТИ КОЖИ СТОП У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ОТКРЫТОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ), Сахарный диабет, 2007, №1, с. 42-44, Эндокринологический центр Юго-Западного административного округа, Москва



www.esparma-gmbh.ru



115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 306. Тел.: (+7 499) 579-33-70, Факс: (+7 499) 579-33-71

ЭСПА-ЛИПОН Всё в наших руках!

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота:

- естественный эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы)
- гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие
- улучшает трофику нейронов
- применение на основе данных доказательной медицины:



Диабетическая полинейропатия*
Алкогольная полинейропатия**



Реклама

*исследования ALLADIN, ALLADIN III, SYDNEY и NATHAN II. **Министерство Здравоохранения РФ утвердило в стандартах лечения наркологических больных приказом №140 от 28 апреля 1998 года применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ



осенний лист. Мы потеем, пот испаряется, а мочевины остается на поверхности кожи, абсорбируя влагу из воздуха и сохраняя ее в роговом слое. Если коже не хватает собственной мочевины, она начинает раздражаться, шелушиться и трескается. В таких случаях призывают на помощь мочевины, содержащуюся в косметических препаратах. Маленький молекулярный вес мочевины позволяет ей легко проникать не только в роговой слой, но и в более глубокие слои эпидермиса. При этом она не только удерживает влагу, но и служит проводником других активных веществ, включаемых в препараты [14, 17].

Наряду с тем, что клетки эпидермиса вырабатывают микроскопические вещества – полисахариды, мочевины помогает клеткам эпидермиса абсорбировать водяные пары из воздуха и проникать в кератин, в результате чего кожа приобретает розоватый оттенок [14].

Впервые мочевины синтезировали в 1828 году, и с тех пор она добросовестно работает на косметологию и медицину. Ее ценят за отсутствие неприятных побочных эффектов, ничего не известно об аллергических реакциях на нее.

Был проведен сравнительный анализ эффективности препарата Бальзамед-интенсив и традиционного крема при сухости кожи стоп у больных сахарным диабетом [21]. В исследовании участвовали 45 пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2 с сухостью кожи стоп, не вызванной дерматологическими заболеваниями. Больные в группах не различались по возрасту, длительности сахарного диабета и тяжести заболевания и степени выраженности изменений кожи стоп. Лечение проводилось в течение двух месяцев, после чего оценили результаты лечения. У больных, получивших лечение Бальзамед-интенсив,

отмечалось достоверно более выраженное уменьшение проявлений диабетического ксероза в среднем на 44% против 22% у больных, получивших лечение другим косметическим средством.

Проводилось множество клинических исследований по оценке влияния мочевины при наружном применении. В Париже фармакологи проверяли абсорбирующую способность активных веществ в поездках в открытом автомобиле. Выяснилось, что спустя 2–4 ч. после такой поездки мочевины сохраняет свои абсорбирующие свойства и эффективность. В университете Сент-Луис (США) исследовали влияние мочевины на предотвращение и замедление инфицирования кожи. Оказалось, что мочевины задерживает распространение грибка и служит антисептиком. В университете Цинциннати (штат Огайо, США) проводилось исследование относительно безопасности применения мочевины на коже. Было доказано, что при ее нанесении на кожу, при дыхании или глотании нет никаких ядовитых проявлений или вредных воздействий. В Южной Африке исследовалась способность мочевины проникать в кожу. В результате исследований выяснилось, что она хорошо и эффективно проникает как в эпидермис, так и в коллагеновые волокна дермы, что ускоряет фибропластические процессы. В университете Пенсильвания в Филадельфии профессор А. М. Клигман доказал гигроскопичность мочевины и возможность увлажнения кожи за счет поглощения влаги из воздуха. По способности не вовлекаться при наружном применении в обмен веществ и нетоксичности ей нет равных.

В чем же состоит принципиальное отличие серии Бальзамед-интенсив от других средств по уходу за сухой кожей? В нор-

ме необходимое количество мочевины выделяется через поры с потом, оседает на коже после его испарения и способствует удерживанию воды в роговом слое. Крем Бальзамед-интенсив подходит любому человеку, имеющему сухую кожу, склонную к зуду, ороговению и инфицированию, в том числе и для больных диабетом. Производится крем в Германии фирмой Эспарма, ГМБХ. В состав крема входит мочевины (10%) – необходимый компонент для поддержания водного баланса эпидермиса. При некоторых заболеваниях (например, при диабете) собственной мочевины не хватает, что приводит к сухости и повышенной чувствительности кожи к травмам и раздражению. Крем Бальзамед-интенсив прошел дерматологический контроль и имеет нейтральный уровень pH.

Следует помнить, что крем Бальзамед-интенсив является косметическим средством, а не лекарством, и не устраняет причину кожных проблем. Задача крема – улучшить состояние кожи, нормализовать ее функции и предотвратить развитие возможных осложнений. Отсюда следует, что для достижения стойкого положительного эффекта этим средством следует пользоваться регулярно. Крем для ног рекомендуется применять один раз в день, следует наносить только на чистую кожу легкими массирующими движениями. В состав крема входят природные антиоксиданты, масла, экстракты лечебных трав и мочевины, нормализующие водно-липидный баланс кожи, стимулирующие кровообращение, микроциркуляцию и основные функции кожи. Соблюдение правил гигиены, удобная обувь и регулярное использование крема Бальзамед-интенсив позволит людям, страдающим этим тяжелым заболеванием, избежать формирования диабетической стопы и сохранить здоровье своих ног.



Литература

А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская

Эффективная и безопасная стартовая терапия сахарного диабета типа 2

35. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin. // *Diabetes Care*. 1990. 13 (6): 696–704, 16. McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001. 86: 713–8.
36. Glim M. Diabetes Prevention Program for Type II's. // *Diabetes Self-Management*. 1996. V. 13 (5): 8-9.
37. Jones G.C., Macklin J.P., Alexander W.D. Contraindications to the use of metformin. // *Br. Med. J*. 2003. 326: 4–5.
38. Unger R.H., Eisentraut A.M. Enteroinular axis. *Arch. Intern. Med*. 1969. 124: 261-266.
39. Flint A., Raben A., Astrup A. et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in human. // *J. Clin. Invest*. 1998. 101: 515-20.
40. Gutzwiller J.P., Tschopp S., Bock A. et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004. 89 (6): 3055-61.
41. Kreyman B., Williams G., Ghatei M.A. Glucagon-like peptide 1 (7-36): a physiological incretin in man. // *Lancet*. 1987. 2: 1300-4.
42. Nauck M., Stockmann F., Ebert R. & W. Creutzfeldt: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. // *Diabetologia* 29. 46-52. 1986.
43. D'Alessio D.A., Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2004. 286: E882-E90.
44. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2004. 287: E 199-E 206.
45. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects. // *Horm. Metab. Res*. 2004. 36 (11-12): 842-5.
46. Aronoff S.L., Berkowitz K., Shreiner B. et al. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. // *Diabetes Spectrum*. 2004. 17: 183-190.
47. Drucker D.J. Biological action and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. // *Gastroenterology*. 2002. 122: 531-44.
48. Holst J.J. Treatment of type 2 diabetes mellitus based on glucagons-like peptide-1. // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 1999. 8 (9): 1409-15.
49. Kieffer T.J., Habener J.F. The glucagon-like peptides. // *Endocrine Reviews*. 1999. 20 (6): 876-913.
50. Dungan K., Buse J.B. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. // *Clinical. Diabetes*. 2005. 23: 56-62.
51. McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. Intestinal factors in the control of insulin secretion. // *J. Clin. Endocrinol*. 1965. 25: 1317-24.
52. Pospisilik J. et al. DDPiv treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2003. 52: 740-741.
53. Li Y. et al. GLP-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J. Biol. Chem*. 2003. 278: 471-478.
54. Mu J., Woods J., Zhou Y.P. et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic {beta}-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 1695-1704.
55. asr C.E., B.J. Hoogwerf, Faiman C., Reddy S.S. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. // *Cleve Clin. J. Med*. 1999. Vol. 66. P. 247-253.
56. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 405-412.
57. Gaede P., Pedersen O. Multi-targeted and aggressive treatment of patients with type 2 diabetes at high risk: what are we waiting for? // *Horm. Metab. Res*. 2005. Vol. 37. (Suppl. 1). P. 76-82.
58. Holst J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. // *Horm. Metab. Res*. 2004. Vol. 36. P. 747-754.
59. Deacon C.F., Holst J.J. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2006. Vol. 38. P. 831-844.
60. Herman G.A., Bergman A., Wagner J.A. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor: an overview of the pharmacokinetic (PK) profile and the propensity for drug-drug interactions (DDI). // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. (Suppl. 1). P. 481 (Abstract).
61. Deacon C.F. MK-431 Merck. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 6: 419-426. 2005.

О.В. Воробьева

Диабетические нейропатии. Подходы к лечению

1. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. // *Сахарный диабет*. 1998. № 1: 7-18.
2. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006. 77 (3): 354-358.
3. Dyck P.J.B., Norell J.E., Dyck P.J. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*. 1999. 53: 2113-2121.
4. Subramony S.H., Wilbourn A.J. Diabetic proximal neuropathy: clinical and electromyographic studies. *J. Neurol. Sci*. 1982. 53: 293-304.
5. Dyck P.J.B., Norell J.E., Dyck P.J. Non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Natural history, outcome and comparison with the diabetic variety. *Brain*. 2001. 124: 1197-1207.
6. Dyck P.J.B., Windebank A.J. Diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: New insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve*. 2002. 25 (4): 477-491.
7. Kawamura N., Dyck P.J., Schmeichel A.M., Engelstad J.K., Low P.A., Dyck P.J. Inflammatory mediators in diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Acta Neuropathol*. 2008. 115 (2): 231-239.
8. Громова О.А., Панасенко О.М., Скальный А.В. Нейрохимические аспекты механизма действия современных нейропротекторов природного происхождения: Актювегина и Церебролизата (элементный анализ и ферментативная антиокислительная активность). // *Сборник статей «Актювегин»*. Алматы. 2000. С. 24-27.

С.В. Подачина, Г.А. Королева

Диабетическая нейропатия. Методы лечения

1. Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. *Российские медицинские вести*. 2001. Т. 4. № 1. С. 35-40.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва. 1998. 138 с.
3. В.М. Прихожан. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Москва. «Медицина». 1981. С. 183-186.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. Москва. «Медицина». 2000. 35 с.
5. Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Атаман А.В. Патологическая физиология нервной системы. Учебник для студентов медицинских вузов. «Логос». 1996.
6. Dyck P.J., Kratz K.M., Kames J.L. et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort. *The Rochester Diabetic Neuropathy Study Neurology*. 1993. V. 43. P. 817-830.
7. DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Intern. Med*. 1995. V. 122. № 8. P. 561-568.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 352. P. 837-853. 1998.
9. Low P.A., Nickander K.K., Tntschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy *Diabetes*. 1997. V. 46. Suppl. 2. P. 38-42.
10. Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F.A. Alfa-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. V. 107. P. 421-430.
11. Keen H., Payan J., Allawi J. et al. Treatment of diabetic neuropathy with γ -linolenic acid. *Diabetes Care*. 1993. V. 16. P. 8-15.
12. Braunli M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. // *Nature*. 2001. V. 414. P. 813-820.
13. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Элиста. АПП «Джангар». 1999.
14. Слепышева В.В., Бялябина М.Д., Козлов А.В. Методы определения мочевины.
15. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. Москва. «Медицина». 1990.
16. Биохимия. Под ред. Северина Е.С. Москва. ГЭОТАР-МЕД. 2004.
17. Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тица. Москва. «Медицина». 1986.



Литература

С.В. Подачина, Г.А. Королева

Диабетическая нейропатия. Методы лечения

18. Папаня А.В., Савенкова Н.Д. «Клиническая нефрология детского возраста». Санкт-Петербург: СОТИС. 1997.
19. Материалы научно-практической конференции «Корнеотерапия. Применение препаратов на основе ламеллярных эмульсий в дерматологии и косметологии». Февраль 2009.
20. Estrada D., Ewart H. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alfa-lipoic acid thioic acid. Diabetes. 1996. 45. P. 1798-804.

21. Удовиченко О.В., Бублик Е.В. «Сравнительный анализ эффективности препарата Бальзамед-интенсив и традиционного крема при сухости кожи стоп у больных сахарным диабетом». ЭНЦ РАМН и Эндокринологический центр ЮЗАО Москва.
22. Недосугова Л.В. «Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии». Московская Медицинская Академия им. И.М.Сеченова.

А.М. Мкртумян, А.В. Андреева

Сандостатин ЛАР – эффективный и безопасный подход к терапии акромегалии

1. Handbook of acromegaly. Edited by Jonh Wass. Bio Scientifica Ltd. 2001.
2. Акромегалия. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Под редакцией И.И.Дедова и Г.А. Мельниченко. Москва. 2009.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Москва. Издательство «Литтера». 2006.С. 433-436.
4. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. // Journ. of Clin. Endocrinol. and Metab. 1997. 82: 518–523.
5. Дедов И.И., Молитвослова Н.Н., Марова Е.И. Акромегалия: Пособие для врачей. М. 2003. 40 с.

6. Lundin P., Eden Engstrom B., Karlsson F.A., Burman P. Long-term octreotide therapy in growth hormone-secreting pituitary adenomas: evaluation with serial MR. // AJNR (American Journal of Neuroradiology). 1997. 18: 765.
7. Cozzi R., Attanasio R., Montini M. et al. Four year therapy with Sandostatin LAR in 110 patients with acromegaly. // Jour. of Clin. Endocrinol. and Metab. 2003. 88: 3090–3098.
8. Flogstad A.K., Halse J., Bakke S. et al. Sandostatin LAR in acromegalic patients: long-term treatment. // Journ. of Clin. Endocrinol. and Metab. 1997. 82: 23–28.

Л.М. Добровольская, Ю.Ш. Халимов, С.И. Попов

Современные аспекты применения десмопрессина в лечении несахарного диабета

1. Десмопрессин. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_314.htm (дата обращения: 06.06.2010).
2. Диабет несахарный. <http://www.mma.ru/article/id34708> (дата обращения: 05.06.2010)
3. Дзеранова Л.К. Алгоритм диагностики несахарного диабета. // Русский медицинский журнал. 2006. Том 14. № 26. 1925 с.
4. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Минирин в лечении несахарного диабета. // РМЖ. 2005 г. Т. 13. № 28. С. 1961-1965.
5. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения. // Лечащий врач: журнал для практикующего врача. 2006. № 10. С. 42-47.
6. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Рид Ларсен П. Нейроэндокринология. Пер. с англ. М. ООО «Рид Элсивер». 2010. 472 с.
7. Кузнецова Э.С. Минирин в педиатрической практике. // РМЖ. 2003 г. Т. 11. № 27. С. 1499-1502.
8. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Труфанов Г.Е. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб: Эльб-СПб. 2010. 296 с.
9. Мельниченко Г.А., Петеркова В.А., Фофанова О.В. Диагностика и лечение несахарного диабета (методические рекомендации). М. 2003. 40 с.
10. Стандарт медицинской помощи больным с несахарным диабетом: приказ МЗ РФ от 09.02.2006 № 66. //Проблемы стандартизации в здравоохранении: научно-практический рецензируемый журнал. 2006. № 7. С. 56-59.
11. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Баранов В.Л., Потин В.В. Эндокринология в таблицах и схемах. М. ООО «Медицинское информационное агентство». 2009. С. 656.
12. Baylis P.H., Cheetham T. Diabetes insipidus. // Arch. Dis. Child. 1998. № 79. P. 84-89.
13. Blanco E.J. Use of subcutaneous DDAVP in infants with central diabetes insipidus. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 19. № 7. P. 919-925.
14. Boulgourdjian E.M. et al. Oral desmopressin treatment of central diabetes insipidus in children. // Acta Paediatr. 1997. Vol. 86. № 11. P. 1261-1262.
15. Brewster U.C. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. // Obstet. Gynecol. 2005. Vol. 105. № 5. Pt 2. P. 1173–1176.
16. Caione P. et al. Low-dose desmopressin in the treatment of nocturnal urinary incontinence in the exstrophy – epispadias complex. // BJU Int. 1999. Vol. 84. № 3. P. 329–334.
17. Callreus T., Lundahl J., Hoglund P., Bengtsson P. Changes in gastrointestinal motility influence the absorption of desmopressin. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999. Vol. 55. № 4. P. 305-309.
18. Carraro A. et al. Long-term treatment of central diabetes insipidus with oral DDAVP. // Minerva Endocrinol. 1992. Vol. 17. № 4. P. 189-193.
19. Carraro A. et al. Treatment of central diabetes insipidus using oral DDAVP. Comparison with intranasal treatment. // Minerva Endocrinol. 1991. Vol. 16. № 3. P. 141-145.
20. Chiozza M.L. et al. Italian multicentre open trial on DDAVP spray in nocturnal enuresis. // Scand. J. Urol. Nephrol. 1999. Vol. 33. № 1. P.42-48.

21. Crescenzi G. et al. Desmopressin reduces transfusion needs after surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. // Anesthesiology. 2008. Vol. 109. № 6. P. 1063-1076.
22. Efimenko A. Efficacy of Minirin in treatment of nocturia in female patients without imperative urine incontinence. 11th World Congress on COGI. Paris. 2008. Book of Abstract. P. 121-122.
23. Federici A.B., Castaman G., Mannucci P.M. Italian Association of Hemophilia Centers (AICE). Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. // Haemophilia. 2002. Vol. 8. № 5. P. 607–621.
24. Fukuda I., Hizuka N., Takano K. Oral DDAVP is a good alternative therapy for patients with central diabetes insipidus: experience of five-year treatment. // Endocr. J. 2003. Vol. 50. № 4. P. 437-443.
25. Gelli D., Riolo A., Carioni E., Albano M. Clinical evaluation of 2 new formulations of desmopressin (DDAVP), nasal spray and tablets, in the therapy of diabetes insipidus. // Minerva Endocrinol. 1989. Vol. 14. № 4. P. 227-232.
26. Kim R.J. et al. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2004. № 2 Suppl. 1. P. 115-123.
27. Lottmann H. Comparison of two sublingual types of desmopressin in 6-year-old and more children with primary nocturnal enuresis. About an international randomized cross-over study. // Prog. Urol. 2009. Vol. 19. № 2. P. 132-138.
28. Mendoza M.F., Cordenas T.H., Montero G.P., Bravo R.L. Desmopressin tablets in treatment of patients with central diabetes insipidus. // Cir. Ciruj. 2002. Vol. 70. № 2. P. 93–97.
29. Merola B. et al. Effectiveness of and tolerability to oral desmopressin in the treatment of central diabetes insipidus. // Minerva Med. 1993. Vol. 84. № 6. XV p.
30. Rampazzo A.L., Boscaro M., Mantero F., Piccitto R. Clinical evaluation of desmopressin (DDAVP) in diabetes insipidus: solution vs tablets. // Minerva Endocrinol. 1992. Vol. 17. № 1. P. 37-41.
31. Rizzo V., Albanese A., Stanhope R. Morbidity and mortality associated with vasopressin replacement therapy in children. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 14. № 7. P. 861–867.
32. Robson W.L., Leung A.K., Norgaard J.P. The comparative safety of oral versus intranasal desmopressin for the treatment of children with nocturnal enuresis. // J. Urol. 2007. Vol. 178. № 1. P. 24-30.
33. Short J.R., Isles A. Diabetes insipidus treated by DDAVP. // Med. J. Aust. 1976. Vol. 1. № 20. P. 756–757.
34. Topliss D. et al. Desmopressin and hyponatraemia // Aust. Adv. Drug Reaction Bull. 2008. Vol. 27. № 14. 15 p.
35. Vande Walle J., Stockner M., Raes A., Norgaard J.P. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. // Curr. Drug. Saf. 2007. Vol. 2. № 3. P. 232-238.
36. Van Kerrebroeck P. et al. Desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind, placebo-controlled study. // Eur. Urol. 2007. Vol. 52. № 1. P. 221-229.
37. Yee A.H., Burns J.D., Wijdicks E.F. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. // Neurosurg. Clin. N. Am. 2010. Vol. 21. № 2. P. 339-352.