

С.В. ПОДАЧИНА,
Е.С. ГУМЕНЮК,
МГМСУ

Эффективность лечения нейропатических поражений нижних конечностей препаратами липоевой кислоты у больных сахарным диабетом

Диабетическая нейропатия – наиболее часто встречающееся осложнение сахарного диабета. По данным некоторых авторов, периферическая форма нейропатии встречается у 95-100% больных. Такие крупные исследования, как UKPDS(1998) и DCCT(1993) доказали зависимость развития осложнений сахарного диабета от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена.

Для пациентов СД типа 1 причиной развития диабетической нейропатии является длительность заболевания и уровень гликемии. Для больных СД типа 2 помимо перечисленных факторов значимо также гиперлипидемия и системная артериальная гипертензия. Именно осложнения являются причиной высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом. Лечение осложнений сахарного диабета представляет большую медико-социальную проблему. В настоящее время клиническая медицина располагает целым арсеналом лекарственных средств для коррекции гипергликемии – главного виновника осложнений сахарного диабета. Для поддержания удовлетворительного течения сахарного диабета и достижения нормогликемии необходимы совместные усилия врача и больного. Изменить образ жизни, пересмотреть рацион питания, отношение к физическим нагрузкам, проводить ежедневный контроль уровня гликемии с самостоятельной коррекцией терапии часто –

непосильная задача для больного. Избежать развития осложнений не удается. Фармакологическая наука постоянно ведет поиск лекарственных препаратов, препятствующих влиянию гипергликемии на ткани (эндотелий, нервная ткань). Использование этих препаратов в практической деятельности врача иногда является единственной возможностью избежать (или отсрочить) развитие тяжелых состояний.

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. 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 изосорбита нитрата (источник NO) на скорость проведения возбуждения по нервному волокну и улучшение эндоневрального кровотока.

Первую клиническую классификацию диабетической нейропатии предложил В.М. Прихожан (1981), описав центральную и периферическую (ПДН) ее формы, острые и хронические нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы. 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. Симме-

трично нарушается температурная, тактильная 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 – одно из самых сильных страданий больных СД, которое трудно поддается лечению.

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 альфа-липоевой кислоты занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений сахарного диабета. Альфа-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). Назначение больным СД препаратов альфа-липоевой кислоты усиливает метаболизм глюкозы в мышцах и печени, повышает образование АТФ. SH-группы восстановленной формы альфа-липоевой кислоты предохраняют ферментные структуры клеток от окисления, усиливая собственную антиоксидантную защиту клеток. Отмечено воздействие липоевой кислоты на перекисное окисление липидов. Нейротропный эффект альфа-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. Повышается активность эндотелиальной NO-синтазы и синтез оксида азота, улучшается эндоневральный кровоток. Назначение альфа-липоевой кислоты повышает чувствительность сенсорных нейронов к фактору 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 альфа-липоевой кислоты. Исследование ALADIN (Ziegler et al., 1995) позволило определить дозу альфа-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 альфа-липоевой кислотой у больных с диабетической нейропатией.

В исследовании ALADIN II, которое проводилось в течение двух лет, оценивалось действие альфа-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 альфа-липоевой кислоты.

ALADIN III (1999) – рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование эффективности курсового применения альфа-липоевой кислоты в терапии периферической ДПН с участием 508 пациентов, которые были рандомизированы в 3 группы, сходные по клиническим характеристикам. В ходе исследования ALADIN III (1999) оценку эффектив-

ности 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 симптомов) до 14. В ходе исследования ALADIN III (1999) не было отме-

В последние годы препараты альфа-липоевой кислоты занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений сахарного диабета. Альфа-липоевая кислота является коферментом пируватдегидрогеназного комплекса и участвует в окислительном декарбоксилировании пирувата и кетокислот в митохондриальном аппарате всех клеточных структур организма.

чено статистически достоверного изменения показателей TSS между группами больных, получающих альфа-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.

В 2001 году в США и России проводилось исследование SYDNEY. Это моноцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, в котором были обследованы 120 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типа, из которых 60 человек получали плацебо, 60 – α-липоевую кислоту (Тиоктацид). Проведено изучение влияния Тиоктацида на клинические проявления диабетической периферической полинейропатии, электромиографию, автономную дисфункцию у 60 больных с сахарным диабетом 1 и 2 типов. Показана высокая эффективность Тиоктацида в отношении большинства изученных показателей состояния периферических нервов, на основании чего сделан вывод о том, что Тиоктацид может быть с



успехом использован для лечения диабетической невропатии.

Сегодня благодаря новой таблетированной форме препарата альфа-липоевой кислоты – Тиоктациду БВ (быстро и полностью высвобождения), Плива Хрватска д.о.о., появилась возможность оказывать эффективную терапевтическую помощь больным сахарным диабетом с ДПН и в амбулаторных условиях. Изменение структуры и компонентов таблетированной формы позволило улучшить фармакокинетические свойства препарата. Тиоктацид БВ быстро и полностью всасывается из ЖКТ, и через 20-30 минут после приема достигается максимальная концентрация в крови, при этом, что очень важно – в нервном волокне (Packerl et al., 1999). Это отличает его от других препаратов альфа-липоевой кислоты. До настоящего времени чтобы оказать эффективную помощь больному с ДПН, была необходима госпитализация или посещение дневного стационара для 10-15 в/в введений препарата липоевой кислоты, и только после этого рекомендовалось продолжить терапию таблетированными формами. Тиоктацид БВ в дозе 1800 мг в сутки сопоставим с в/в введением 600 мг альфа-липоевой кислоты (Peter ft al., 1999). Недавние исследования, проводимые в мире по оценке влияния Тиоктацида БВ на течение ДПН, убедительно доказывают это.

Исследование ORPIL (Ziegler et al., 1999) – кратковременное, трехнедельное исследование с участием больных сахарным диабетом 2 типа с клиническими проявлениями диабетической полинейропатии. Больные получали Тиоктацид БВ перорально в дозе 1800 мг в сутки. В результате терапии было достиг-

нуто достоверное улучшение субъективных симптомов (боль, онемение, парестезии, жжение и др.) и объективных показателей.

Клиническая эффективность суточной дозы 1800 мг альфа-липоевой кислоты при пероральном приеме (ORPIL) аналогична эффекту внутривенного введения 600 мг (ALADIN I). Таким образом, можно сделать однозначный вывод о том, что концентрация препарата в плазме при обеих формах введения сопоставима.

Исследование SYDNEY II – многоцентровое, плацебо-контролируемое исследование для оценки влияния различных доз Тиоктацида БВ (600, 1200, 1800 мг) на клинические проявления ДПН. Оценка проводилась по шкале TSS. В результате проведенного исследования получены статистически достоверные положительные результаты во всех исследуемых группах. Разница заключается в сроках наступления терапевтического эффекта. При назначении 600 мг улучшение самочувствия отмечалось через три недели лечения, при назначении более высоких доз улучшение самочувствия наступало в более короткие сроки.

Исследование, проводимое в эндокринологическом диспансере города Москвы, оценивало влияние различных режимов перорального приема Тиоктацида БВ в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии. Сравнивались результаты лечения Тиоктацидом БВ в дозе 1800 мг (по 600 мг 3 раза в сутки) в течение одного месяца и результаты, полученные в ходе лечения препаратом в дозе 600 мг в сутки в течение трех месяцев. Результаты оценивали с учетом жалоб больного, исследования ви-

брационной, тактильной и болевой чувствительности. В результате исследования отмечалось улучшение самочувствия больных, уменьшение боли. Пероральный прием Тиоктацида БВ в разных режимах дозирования положительно влиял на течение ДПН, но меньшие дозы требовали более длительной терапии. Исследователи делают вывод о необходимости при выборе дозы индивидуального подхода к больным с ДПН. Доза препарата определяется степенью выраженности клинических симптомов.

В другом недавно проведенном исследовании в ЭНЦ под руководством проф. В.А. Петерковой исследовали эффективность и безопасность Тиоктацида БВ в дозе 1800 мг в сутки при лечении больных СД 1 типа с ДПН в возрасте от 15 до 19 лет. Исследование проводилось в течение трех недель. Для оценки результатов использовали шкалу TSS и шкалу неврологических нарушений (NDS по Янгу) с оценкой вибрационной, тактильной, температурной чувствительности и активности сухожильных рефлексов. Проводилось также электромиографическое исследование для оценки функционального состояния периферических нервов. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение Тиоктацида БВ в дозе 1800 мг в сутки у подростков с СД 1 типа в течение трех недель позволило уменьшить клинические проявления полинейропатии, улучшить показатели температурной, тактильной и вибрационной чувствительности. Достоверно улучшились электромиографические показатели. Исследование показало хорошую переносимость высокой дозы препарата и отсутствие побочных эффектов при лечении ДПН у подростков.

В России широко используют препараты липоевой кислоты различных торговых марок для лечения осложнений сахарного диабета. Это препараты для парентерального и орального введения, назначаемые по различным схемам лечения. 

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.



Тиоктацид®

α -липоевая (тиоктовая) кислота

Чувствую
ЖИЗНЬ...

Оригинальный препарат тиоктовой кислоты нового поколения для терапии диабетической полинейропатии

Тиоктацид® 600 Т (триметамоловая соль α -липоевой кислоты) в ампулах позволяет:

- избежать боли при внутривенной инфузии
- снизить риск аллергических реакций

Тиоктацид® БВ (новая лекарственная форма Быстрого Высвобождения) в таблетках:

- обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в тканях
- обладает оптимальной фармакокинетикой



PLIVA

Компания в составе Барр Груп

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.»
117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21;
e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>

МАТЕРИАЛЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы было:

- сравнить эффективность терапии различных препаратов липоевой кислоты, инфузионных форм и оральной формы Тиоктацида БВ;

- доказать, что оральное введение Тиоктацида БВ будет улучшать все основные симптомы диабетической нейропатии (TSS) также, как и инфузионные формы;
- показать, что прием Тиоктацида БВ приводит к улучшению нейро-

патического дефицита по шкале NDS.

В исследование было включено 48 пациентов с диабетической нейропатией: 18 мужчин (37,5%) и 30 женщин (62,5%). Возраст больных – от 43 до 65 лет. Длительность сахарного диабета – 5-14 лет. 30 пациентов имели сахарный диабет тип 2 (62,5%). Периферическая дистальная нейропатия характеризовалась снижением температурной и тактильной чувствительности, мышечной слабостью и атрофией бедренных и ягодичных мышц. 8 пациентов (15%) имели нейропатические боли в ночное время и судороги мышц голени. 8 больных (15%) имели язвенные дефекты плантарных поверхностей стоп и межпальцевых промежутков. Для оценки интенсивности симптомов нейропатической боли – жжения, парестезий и онемения (TSS) – использовали оценку в баллах: 0 баллов – отсутствие симптомов, 1 балл – слабо выраженные симптомы, 2 балла – средне выраженные симптомы, 3 балла – сильно выраженные симптомы. По частоте возникновения: редко – 0 баллов, часто – 0,33 балла, постоянно – 0,66 балла. По полученному суммарному результату оценивали эффект проводимой терапии.

Для определения степени тяжести периферической нейропатии оценивали тактильную чувствительность с помощью Thio-Feel, температурную чувствительность с помощью Thio-Therm и вибрационную чувствительность с помощью градуированного камертона 128 Гц. Оценивалась также активность рефлексов коленного и ахиллова сухожилий. Количественная оценка проводилась с помощью шкалы NDS по Янгу.

Все пациенты были рандомизированы в три группы, схожие по возрасту, индексу массы тела, продолжительности сахарного диабета и диабетической нейропатии. Все больные имели нейропатические жалобы по шкале TSS > 5. Уровень HbA1c исходно – не более 10%, в течении курса лечения проводился контроль уровня гликемии в соответствии с рекомендациями ADA.

Характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Характеристика	Тиоктацид БВ	Эспа-липон	Берлитион
Количество больных	16	15	17
Возраст	53+7	52+9	52+8
Пол, м/ж	6/10	7/8	9/8
ИМТ, кг/м ²	29,6+5,3	29,9+4,1	30,1+3,0
СД тип 2, %	75	93	76
Длительность заболевания СД	9+6	8+4	10+4
HbA1c	7,79+1,42	7,53+1,09	7,81+1,16
Курение, %	10	5	7
Артериальная гипертония, %	74	81	83
Длительность ДПН, годы	5,3+3,7	5,7+1,3	4,9+2,3
Ретинопатия, %	63	69	75
Нефропатия, %	19	11	10

Таблица 2. Динамика нейропатических симптомов и неврологических нарушений у больных сахарным диабетом до и после лечения препаратами липоевой кислоты

ЗНАЧЕНИЯ TSS И NDS ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ			
Симптомы	Тиоктацид БВ	Эспа-липон	Берлитион
Онемение исходно	2,73 + 0,61	2,69 + 1,10	2,94 + 1,13
После лечения	- 0,55 + 1,10	- 0,28 + 1,07	- 0,42 + 0,86
Парестезии исходно	2,47 + 0,47	2,56 + 1,14	2,50 + 1,22
После лечения	- 1,15 + 1,12 *	- 0,65 + 1,27	- 0,90 + 1,12
Боль исходно	2,07 + 0,91	2,14 + 1,05	2,28 + 1,18
После лечения	- 1,28 + 1,05 *	- 0,72 + 1,16	- 1,02 + 1,07
Жжение исходно	2,55 + 1,04	2,43 + 0,69	2,39 + 0,87
После лечения	- 1,27 + 1,11	- 1,14 + 0,90	- 1,32 + 0,54
Общий счет исходно	9,82 + 1,56	9,82 + 1,82	10,11 + 2,24
После лечения	- 4,25 + 3,38 *	- 2,79 + 3,62	- 3,66 + 3,14
NDS, баллы	8,6 + 1,34	8,4 + 1,14	8,2 + 1,16
После лечения	7,3 + 1,23	7,5 + 0,94	7,4 + 1,03

* P < 0,05, при сравнении таблетированной формы тиоктацида с интравенными формами препаратов липоевой кислоты

Рисунок 1. TSS и NDS в группе 1 (Тиоктацид)



Схемы терапии

Берлитион – 600 мг в/в капельно медленно на 250 мл физиологического раствора. 10 инъекций с последующим ежедневным приемом оральных форм по 600 мг в день. Весь курс терапии – 3 месяца.

Эспа-липон – 600 мг в/в капельно медленно на 250 мл физиологического раствора. 10 инъекций с последующим ежедневным приемом оральных форм по 600 мг в день. Весь курс терапии – 3 месяца.

Тиоктацид БВ – 1800 мг/с в течение 3-х недель, с последующим приемом по 600 мг в день. Весь курс лечения – 3 месяца.

Период лечения составил 8 месяцев (2 курса по 3 месяца с перерывом 2 месяца).

Все больные получали лечение витаминами группы В и местное лечение при необходимости.

Полученные результаты позволяют сделать выводы, что лечение больных сахарным диабетом препаратами липоевой кислоты снижает выраженность клинических проявлений нейропатии. Улучшаются показатели по шкалам TSS и NDS.

Сравнение лечебного эффекта разных лекарственных форм и торговых марок липоевой кисло-

Рисунок 2. TSS и NDS в группе 2 (Эспа-липон)

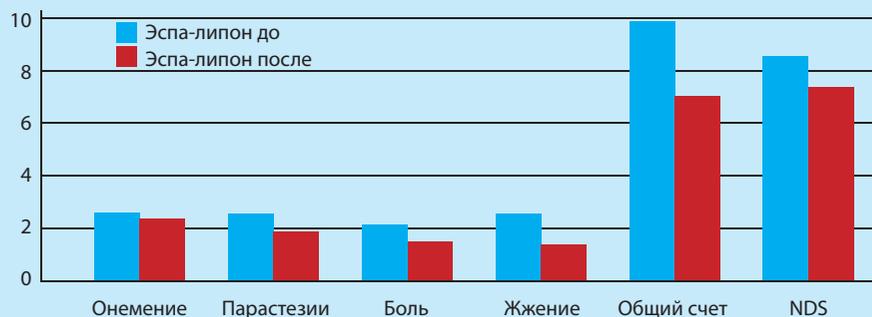


Рисунок 3. TSS и NDS в группе 3 (Берлитион)



ты показало, что оральная форма (Тиоктацид БВ 600 мг) в интенсивном режиме не только не уступает в/в форме введения других пре-

паратов липоевой кислоты, но и имеет преимущества по некоторым показателям нейропатических проявлений. 

Список литературы:

- Аметов А. С., Строков И. А. Диабетическая полинейропатия – настоящее и будущее. Российские медицинские вести, 2001, т. 4, № 1, стр. 35-40
- Е.Ю. Комелягина, А.К. Волковой, Н.А. Мысина, М.Б. Анциферов. Сравнительная эффективность различных режимов перорального приема тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дистальной нейропатии. «Фарматека», № 17-2006
- Т.Л. Кураева, Г.Н. Светлова, Н.П. Ходжимирян, В.А. Петеркова «Тиоктацид БВ – таблетированная форма тиоктовой кислоты в лечении периферической диабетической полинейропатии у детей и подростков». «Фарматека», № 5-2006
- П.А. Лоу, П.Ж. Дик, Д. Циглер, И. Строков, М. Новосадова, Р. Самигуллин. Неврологическая клиника Мейо, Рочестер, США; Институт по изучению диабета, Дюссельдорф, Германия, Академия последипломного образования, Москва, Россия. «Внутривенное введение альфа-липоевой кислоты улучшает симптомы нейропатии у пациентов с сахарным диабетом: исследование». Сидней. Diabetologia, 2002, № 45, т. 2.
- Т.А. Мелешкевич, И.В. Гурьева «Тиоктацид БВ: последние исследования и новые возможности». «Фарматека», № 3-2007;74-77
- В.М. Прихожан. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Москва, «Медицина», 1981.
- Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. с соавт. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полиневропатией эффект антиоксидантной терапии. Бюлл. экспер. биол. и мед., 2000, №10, стр. 437-442.
- Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. с соавт. Эффективность внутривенного введения трометаловой соли тиоктовой (α-липоевой) кислоты при диабетической невропатии. Журн. Неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова, 1999, №6, т. 99, стр. 18-22.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau KJ., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1999 Aug;22(8):1296-301.
- Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al., Oral Treatment With A-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy The SYDNEY II trial. Diabetes care 2006; 29: 2365-70
- 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, 817-830
- DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy Ann Intern Med, 1995, v 122, N 8, 561-568.
- 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, 837-853, 1998.
- 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, 38-42.
- Nagamatsu M., Nickander K. K., Schmelzer J. D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy Diabetes Care, 1995, v 18, 1160-1167.
- Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F. A. A-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999, v 107, 421-430.
- Stracke H., Lmdermann A., Federlin K. A. Benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1996, v 104, 311-316.
- Santiago J. V., Sonksen P. H., Boulton A. J. M. et al. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy effect on nerve function J Diab Comp, 1993, № 7, 170-178.
- Keen H., Payan J., Allawi J. et al. Treatment of diabetic neuropathy with y-linolenic acid Diabetes Care, 1993, v 16, 8-15
- Vimk A. 1., Park T. S., Stansberry K. B. et al. Diabetic neuropathies. Diabetologia, 2000, v 43, 957-973.
- Hounson L., Tomlinson D. Thiocctic acid-gamma-linolenic acid conjugate protects neurotrophic support in experimental diabetic neuropathy Aitioxidants in diabetes management N Y Marcel Dekker, Inc, 2000, 155-167.
- Cameron N. E., Cotter M. A., Horrobb D. H. et al. Effects of α-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats interaction with essential fatty acids Diabetologia, 1998, v 41, 390-399.
- Estrada D., Ewart H. et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme α-lipoic acid thioic acid. Diabetes 1996; 45: 1798-804.