

С.В. ПОДАЧИНА,
А.М. МКРТУМЯН,
Е.С. ГУМЕНЮК,
МГМСУ

Диабетическая нейропатия

Терапия осложнений сахарного диабета представляет большую медико-социальную проблему из-за высокой степени как инвалидизации больных, так и смертности. В настоящее время клиническая медицина располагает целым арсеналом лекарственных средств как для коррекции гипергликемии – главного виновника сосудистых осложнений, так и для лечения этих и других осложнений сахарного диабета. Однако долгосрочный прогноз при сахарном диабете и его осложнениях до сегодняшнего дня остается неутешительным. Связано это с развитием хронических осложнений (микро-, макроангиопатии и нейропатии), влиять на развитие которых крайне сложно.

Метаболизм глюкозы у больных сахарным диабетом, в результате дефицита инсулина или инсулинорезистентности периферических тканей нарушается. Утилизация глюкозы в инсулинозависимых тканях – печени, жировой ткани, мышцах – осуществляется при участии инсулина. Свя-

зываясь со специфическим рецептором на поверхности клеточной мембраны, инсулин способствует экспрессии глюкозных транспортеров (ГЛЮТ 4 в мышечной и жировой тканях) и поступлению глюкозы внутрь клетки. Инсулиннезависимые ткани (эндотелий сосудистой стенки, нервная ткань, хрусталик) также используют глюкозу в качестве энергетического материала, и природа создала все условия для беспрепятственного поступления глюкозы в эти ткани. Поступление глюкозы в нервную ткань происходит путем диффузии, без участия инсулина. Для нормального функционирования нервной клетки, помимо глюкозы, необходимо также достаточное поступление кислорода.

В клетке глюкоза расщепляется до пирувата, которая в цикле Кребса окисляется с образованием АТФ. Собственные запасы глюкозы и кислорода в нервной клетке крайне малы, и для ее удовлетворительного функционирования

необходимо их постоянное поступление в нервные клетки.

Процессы метаболизма глюкозы осуществляются и в теле нейрона, и в его отростках, шванновских клетках (миелиновой оболочке), следовательно, все отделы нервной ткани способны синтезировать АТФ. Функция нервной клетки заключается в проведении нервного импульса, который зависит от градиента концентрации ионов K^+ и Na^+ внутри и вне клетки. АТФ необходима для поддержания активной работы Na^+/K^+ – АТФазы, фермента, участвующего в генерации нервного импульса и транспорта ионов против градиента концентрации.

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 этого значимо также гиперлипидемия и системная артериальная гипертензия.

Основной причиной хронических осложнений сахарного диабета является гипергликемия. Поддержание нормального уровня глюкозы в крови больных сахар-

Процессы метаболизма глюкозы осуществляются и в теле нейрона, и в его отростках, шванновских клетках (миелиновой оболочке), следовательно, все отделы нервной ткани способны синтезировать АТФ. Функция нервной клетки заключается в проведении нервного импульса, который зависит от градиента концентрации ионов K^+ и Na^+ внутри и вне клетки. АТФ необходима для поддержания активной работы Na^+/K^+ – АТФазы, фермента, участвующего в генерации нервного импульса и транспорта ионов против градиента концентрации.

ным диабетом является достаточно сложной задачей. Наблюдение за больными сахарным диабетом позволило сделать заключение, что даже очень жесткий контроль уровня гликемии не позволяет избежать развития осложнений. Уровень глюкозы в крови – достаточно мобильный показатель, и избежать значительных колебаний уровня гликемии у больных сахарным диабетом не удастся.

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.

Для адекватного терапевтического воздействия необходимо учитывать механизмы, в результате которых происходят подобные изменения. Из всего многообразия изученных механизмов, влияющих на развитие диабетической нейропатии, наиболее обоснованными и доказанными являются метаболические и сосудистые (поражение *vasa nervorum*). В условиях относительного или абсолютного дефицита инсулина и, как следствие этого – гипергликемии, активизируется полиоловый шунт. Это путь утилизации глюкозы в инсулинонезависимых 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 сорбитолде-

гидрогеназа). 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.

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 аминокруппы 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 простаглицлина, NO (эндотелиального фактора

релаксации) – сосудорасширяющих и антиагрегантных факторов. Роль оксида азота (NO) не ограничивается дилатацией локального участка сосудистого русла. Это

Основной причиной хронических осложнений сахарного диабета является гипергликемия. Поддержание нормального уровня глюкозы в крови больных сахарным диабетом является достаточно сложной задачей. Наблюдение за больными сахарным диабетом позволило сделать заключение, что даже очень жесткий контроль уровня гликемии не позволяет избежать развития осложнений. Уровень глюкозы в крови – достаточно мобильный показатель, и избежать значительных колебаний уровня гликемии у больных сахарным диабетом не удастся.

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, ламенина. 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. 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 форму, 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. Симметрично 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 – 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, безболевого 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 адреналин 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 альфа-липоевой кислоты занимают ведущее место в метаболической терапии осложнений сахарного диабета. Альфа-липоевая кислота является коферментом пируватдегидрогеназного комплекса и участвует в окислительном декарбокслировании пирувата и кетокислот в митохондриальном аппарате всех клеточных структур организма. R-изо-

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).

мер 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. На-

значение 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.

Исследование ALADIN II проводилось в течение 2 лет, оценивалось действие альфа-липоевой кислоты на течение диабетической пери-

Лечение осложнений сахарного диабета препаратами альфа-липоевой кислоты можно с уверенностью отнести к патогенетической терапии и рекомендовать проведение лечения независимо от длительности сахарного диабета и наличия осложнений, также, как профилактическое лечение.

ферической 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.



Тиоктацид®

α-липоевая (тиоктовая) кислота



Чувствую

ЖИЗНЬ...

Оригинальный препарат тиоктовой кислоты нового поколения для терапии диабетической полинейропатии

Тиоктацид® 600 Т

(трOMETамоловая 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

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



Компания в составе Барр Групп

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 в 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 симптомов) 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 трехнедельного 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.

Согласно Дуск с соавт. (1993) продолжительность исследований, посвященных оценке терапевтического воздействия лекарства на клинические проявления нейропатии, должно составлять не менее 3 лет и включать минимум 70 пациентов в каждой из исследуемых групп. В таком случае очевидно, что в данном кратковременном исследовании не получен достоверный результат.

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 полиневропатии, 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 α-липоевой кислоты – Тиоктацида БВ (Быстрого 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 α-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 α-липоевой кислоты (Peter et al., 1999). Недавние исследования, проводимые в мире по оценке влияния Тиоктацида БВ на течение ДПН, убедительно доказывают это.

Исследование ORPIL (Ziegler et al., 1999) – это 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 достигнуто достоверное улучшение субъективных симптомов (боль, онемение, парестезии,

жжение и др.) и объективных показателей.

Клиническая эффективность точной дозы 1800 мг α-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 улучшения 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 1 месяца и результаты, полученные в ходе лечения препаратом в дозе 600 мг в сутки в течение 3 месяцев. Результаты оценивали с учетом жалоб больного, исследования вибрационной, 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 боль-

ным 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 3-х 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.

Лечение осложненной сахарного диабета препаратами α-липоевой кислоты является патогенетически оправданной и ее можно рекомендовать независимо от длительности сахарного диабета и наличия осложнений, как и с целью профилактики. Препарат α-липоевой кислоты – Тиоктацид БВ, его таблетированная форма в дозе 1800 мг в сутки может успешно заменять в/в инъекции α-липоевой кислоты и использоваться для лечения ДПН в амбулаторных условиях.

Дополнительно для лечения осложнений сахарного диабета и в частности ДПН необходимо рекомендовать такие естественные антиоксиданты, как витамин Е и аскорбиновая кислота. Особое место в терапии диабетической нейропатии отводится терапии витаминами группы В, которые по праву называют нейротропными из-за их положительного влияния

на трофические и регенеративные свойства нервного волокна. Доказана клиническая эффективность применения витаминов группы В у больных ДПН.

Клиническая эффективность водорастворимых форм витаминов группы В относительно невысока вследствие низкой биодоступности. Качественно новыми свойствами обладают жирорастворимые формы витамина В₁.

В начале 90-х годов прошлого столетия проводились исследования лекарственных препаратов, ингибирующих фермент альдозоредуктазу и влияющих на уровень сорбитола в нервной клетке. Анализ результатов исследований не оправдал ожиданий исследователей, и, в настоящее время препараты этой группы не используются для лечения ДПН.

Таким образом, препараты α-липоевой кислоты являются основной патогенетической терапией диабетических осложнений. Назначение лечения с целью профилактики и выявления осложнений на ранних стадиях и их лечение является залогом хорошего терапевтического результата.



Список литературы:

- Аметов А С , Строков И А Диабетическая полинейропатия настоящее и будущее Российские медицинские вести, 2001, т. 4 № 1, с. 35-40
- Строков И А , Манухина Е Б , Бахтина Л Ю с соавт Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинозависимым сахарным диабетом с полинейропатией эффект антиоксидантной терапии Бюлл экспер биол и мед , 2000, №10, с. 437-442
- Строков И А , Козлова НА, Мозолева И ЮВ с соавт Эффективность внутривенного введения трометаловой соли тиоктовой (α-липоевой) кислоты при диабетической невропатии ж. Неврол и психиат им С.С Корсакова, 1999, №6, т. 99, с. 18-22
- 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 невропатии 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» Фарма-тека №3- 2007;74-77
- 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 .Reljianovic M , Mehnert H , Gnes F A α-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 combina- tion 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 γ-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
- Hounsom L, Tomlinson D A thioctic acid-γ-linolenic acid conjugate protects neurotrophic support in experimental diabetic neuropathy A-iitoxidants 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.