



¹ Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра нервных
болезней

² РМАПО, кафедра
эндокринологии
и диабетологии

³ Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова,
кафедра
эндокринологии

Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полиневропатии

К.м.н. И.А. СТРОКОВ, К.И. СТРОКОВ, к.м.н. Ж.С. АЛБЕКОВА

В обзоре рассматриваются особенности клинических проявлений, патогенеза и патогенетической терапии различных форм диабетической полиневропатии, которые формируются при СД 1 и 2 типов. Подробно обсуждаются эффективность и безопасность внутривенного и перорального лечения диабетической полиневропатии тиоктовой (альфа-липоевой) кислотой.

Сахарный диабет (СД) вызывает развитие различных форм диабетической невропатии: гипергликемические, генерализованные полиневропатии, мононевропатии (черепных нервов и нервов конечностей), множественные мононевропатии, гипогликемические невропатии [35]. Представленность разных форм невропатии при СД 1 и 2 типов различна. Так, клинически значимая автономная невропатия преимущественно развивается при СД 1 типа, а обратимые мононевропатии типичны для пожилых больных с СД 2 типа. Наиболее важной с медико-социальной и экономической точки зрения является диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия (ДПН), которая формируется при СД как 1, так и 2 типа и приводит к развитию болевого синдрома, нарушениям чувстви-

тельности, формированию язв стопы, снижению трудоспособности, ухудшению качества жизни и увеличению смертности [5, 6, 8, 15]. По крайней мере у 20% популяции больных СД развивается ДПН, а у стационарных больных она выявляется в 30% случаев [27]. При ДПН поражаются соматические (двигательные и чувствительные), а также автономные нервные волокна.

Клиническая картина различных форм невропатии ДПН имеет свои особенности. В патологический процесс вовлекаются в первую очередь нижние, а не верхние конечности, поражение всегда симметричное и локализуется в дистальных отделах ног, сенсорные нарушения доминируют над двигательными, прогрессирование симптоматики не бывает быстрым. При проведении дифференциальной диагностики ДПН с другими видами полиневропа-

тий, которые довольно часто возникают у больных СД (по данным Рочестерского исследования, до 10% больных СД имеют недиабетические невропатии), выявление типичного клинического паттерна ДПН крайне важно.

Основная роль в развитии ДПН принадлежит хронической гипергликемии, что подтверждается взаимосвязью длительности СД и частоты диагностирования поражения периферических нервов. Другие факторы риска – возраст, висцеральное ожирение, высокий рост, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия – имеют значительно меньшее значение в развитии ДПН. В патогенезе ДПН принимают участие многочисленные метаболические механизмы, обуславливающие поражение периферических нервных волокон и сосудов микроциркуляции [7, 13, 14]:

- 1) активация полиолового пути утилизации глюкозы, что приводит к накоплению сорбитола и фруктозы, уменьшению содержания миоинозитола и снижению активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPазы}$;
- 2) блокирование гексозоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, в частности глюкозо-6-фосфата, с активацией сигнальных полимераз (поли(АДФ-рибоза)-полимераза – PARP);



3) уменьшение содержания нейротрофических факторов – фактора роста нервов, инсулиноподобного фактора роста, нейротрофина-3 – и нарушение аксонального транспорта;

4) накопление конечных продуктов неферментного гликирования белков.

Метаболические патологические изменения вызывают поражение эндотелия, сосудистой стенки и нарушают реологические свойства крови. Это проявляется морфологическими изменениями микроциркуляторного русла, в том числе эндоневральных сосудов, например, утолщением сосудистой стенки, появлением извитости капилляров, нарушением проницаемости стенки микроциркуляторных сосудов с развитием феномена экстравазации плазмы. Активация вследствие метаболических нарушений ядерного фактора каппа В, уменьшение содержания в плазме оксида азота, увеличение активности протеинкиназы С и блокада обмена жирных кислот с уменьшением содержания сосудистых простагландинов приводит к нарушению эндотелий-зависимого расслабления сосудистой стенки и реологических свойств крови. По мере развития патологии эндоневральных сосудов в периферических нервных структурах возникают явления гипоксии и ишемии.

Существует точка зрения, что «начинается диабет как болезнь обмена, а заканчивается – как сосудистая патология» [3]. Более точным является представление о взаимосвязи метаболического и сосудистого компонентов, которые по мере развития патологического процесса, обусловленного гипергликемией, начинают действовать как независимые факторы риска формирования и прогрессирования полиневропатии. В 2001 г. М. Brownlee обобщил экспериментальные и клинические данные о молекулярных и биохимических основах патогенеза диабетической полиневропатии [13]. В 2003 г. коллектив

германских и американских ученых опубликовал результаты экспериментальных исследований, развивающих и уточняющих теорию М. Brownlee [20]. Согласно современным представлениям, в формировании патологического процесса в нервных волокнах, эндотелии и сосудистой стенке ведущую роль играет оксидативный стресс, приводящий к разрушению митохондриальной ДНК одним из наиболее активных свободных радикалов – супероксид-анионом. Причиной развития оксидативного стресса при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недостаточности собственных антиоксидантных систем. В определенной мере эту теорию подтверждает зависимость сроков развития ДПН у больных диабетом от полиморфизма определенных генов, а именно генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [4, 25, 30].

Важным остается вопрос о возможности предотвращения развития ДПН и улучшении функции периферических нервов при нормализации углеводного обмена. Можно ли ограничиться только хорошим контролем СД, или этого недостаточно? Следует сказать, что современные методы инсулинотерапии не могут обеспечить достижение стабильной нормогликемии у большинства больных СД. Интенсивная терапия инсулином больных СД 1 типа может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и вероятность развития ДПН, хотя не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики [33, 34]. Значение хорошего контроля гликемии в уменьшении риска развития ДПН у больных СД 1 типа доказано в исследовании DCCT/EDIC [9]. В эксперименте показано, что при индуциро-

ванном СД у собак после нормализации уровня гликемии (в отсутствие гипергликемии) развивалась полиневропатия. Это явление было названо феноменом гипергликемической памяти. Серьезных доказательств влияния интенсивной инсулинотерапии на риск развития ДПН при СД 2 типа не существует, хотя показано, что у больных СД 2 типа компенсация углеводного обмена приводит к увеличению активности антиоксидантных ферментов и уменьшению выраженности оксидативного стресса [2]. Результаты исследований UKPDS и ADVANCE не показали достоверного влияния хорошего контроля гликемии в течение длительного времени на состояние периферических нервов у больных СД 2 типа [32, 37]. В исследовании STENO 2 не отмечено влияния интенсивной терапии на развитие ДПН за 13-летний период наблюдения за больными с СД 2 типа [16].

Диабетическая полиневропатия имеет свои особенности. В патологический процесс вовлекаются в первую очередь нижние, а не верхние конечности, поражение всегда симметричное и локализуется в дистальных отделах ног, сенсорные нарушения доминируют над двигательными, прогрессирование симптоматики не бывает быстрым.

Фармакологическая терапия ДПН определяется современными представлениями о механизмах формирования поздних осложнений СД. Лечение ДПН включает:

- 1) каузальное лечение, то есть меры, направленные на достижение уровня гликемии, максимально приближенного к нормогликемии;
- 2) патогенетическое лечение ДПН, основанное на современ-



ных представлениях о механизмах ее формирования;

3) симптоматическое лечение боли;

4) профилактику поздних осложнений и исключение по возможности факторов риска их развития [39].

Наибольший интерес в качестве патогенетической терапии ДПН представляют антиоксиданты – препараты, способные уменьшать оксидативный стресс, действующие на основное звено патогенеза и таким образом обеспечивающие профилактику и лечение поздних осложнений СД. Среди разнообразных лекарственных средств, обладающих антиоксидантным эффектом, наиболее перспективным средством для лечения ДПН является тиоктовая (альфа-липоевая) кислота [8].

Тиоктовая кислота была открыта D. O'Kane и I. Günsal в 1948 г., в 1951 г. ее выделили из экстрактов говяжьей печени и определили ее структурную формулу. Клинические исследования эффективности тиоктовой кислоты при различных заболеваниях были начаты в начале 50-х гг. прошлого столетия. Тиоктовая кислота – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзим-

ная в организм тиоктовая кислота восстанавливается, в основном из R(+)-изоформы, до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, действуя в качестве «ловушки» основного свободного радикала – супероксида. Дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, так как при хранении легко окисляется. Тиоктовая кислота применяется для лечения отравлений металлами и грибами, неалкогольного и алкогольного стеатогепатита, алкогольной полиневропатии, но наиболее широко и успешно тиоктовая кислота используется в терапии ДПН [42].

Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что тиоктовая кислота уменьшает перекисное окисление липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения (СРВ) в седалищном нерве, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [7, 14, 24, 26, 28, 29]. В клинических исследованиях с применением тиоктовой кислоты у больных СД отмечены улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF-κB, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [12, 19, 22, 38].

Клиническая фармакокинетика тиоктовой кислоты (при внутривенном введении и при приеме внутрь, отдельно для R(+)- и S(-)-тиоктовой кислоты, натощак и после еды) была детально изучена у здоровых добровольцев и больных СД [21]. Фармакокинетические характеристики тиоктовой кислоты при внутривенном вве-

дении не отличались у здоровых людей и больных СД, наблюдалась линейная зависимость между концентрацией тиоктовой кислоты в плазме и дозой вводимого внутривенно препарата в диапазоне от 200 до 1200 мг. У здоровых людей при приеме внутрь линейная зависимость концентрации тиоктовой кислоты в плазме от дозы препарата сохранялась в диапазоне 50–600 мг. При приеме таблетированной формы в дозе 200 мг тиоктовая кислота быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации через 40–90 минут, причем концентрация в плазме может иметь двойной пик. Биодоступность тиоктовой кислоты при приеме в виде таблеток варьирует, по данным разных авторов, от 27 до 55%. Как при внутривенном введении, так и при приеме таблеток через 24 часа тиоктовая кислота полностью элиминируется из плазмы. Оттуда она поступает в ткани, в том числе периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приемов препарата. Профиль кинетики тиоктовой кислоты в плазме не коррелирует с профилем кинетики препарата в тканях. При приеме таблеток у больных СД концентрация тиоктовой кислоты оказалась выше на 30–40%, чем у здоровых людей, что иногда объясняют задержкой опорожнения желудка из-за автономной гастроинтестинальной невропатии. Это предположение имеет основание, однако исследование больных СД с нормальной и сниженной скоростью опорожнения желудка не показало значительной разницы в концентрации тиоктовой кислоты. Исследование биодоступности тиоктовой кислоты при приеме таблеток у здоровых людей натощак (через 12 часов после еды) и сразу после завтрака показало, что прием пищи может значительно снижать максимальную концентрацию тиоктовой кислоты в плазме, площадь под кривой «концентрация – время» и значительно увеличивать время достижения пиковой концентрации [18]. Ре-

Среди разнообразных лекарственных средств, обладающих антиоксидантным эффектом, наиболее перспективным средством для лечения ДПН является тиоктовая (альфа-липоевая) кислота.

ного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование α-кетокислот, таких как пируват и α-кетоглутарат. Тиоктовая кислота является мощным липофильным антиоксидантом, что обуславливает возможность ее терапевтического использования, и представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях [28]. Вводи-



зультаты исследования влияния пищи на биодоступность тиоктовой кислоты у больных СД, у которых опорожнение желудка может быть замедленным, позволили окончательно сформулировать рекомендации по приему таблеток тиоктовой кислоты: их следует принимать сразу утром натощак, за 30–45 минут до приема пищи [21]. Не выявлено влияния патологии печени, часто наблюдаемой у больных СД 2 типа, на фармакокинетику тиоктовой кислоты. Только небольшое количество тиоктовой кислоты выводится почками в неизменном виде, в основном она подвергается β-окислительной деградации и выводится с мочой в виде различных метаболитов. Не отмечено фармакокинетического взаимодействия тиоктовой кислоты с сахароснижающими препаратами, например, глибенкламидом и акарбозой [17].

Клиническое применение тиоктовой кислоты для лечения ДПН началось в 50-е гг. прошлого столетия. До 1980 г. применялись дозы от 30 до 300 мг (как внутривенно, так и перорально) для оценки влияния на боль, рефлексы, вибрационную чувствительность и СРВ. С 1988 по 1995 г. дозы тиоктовой кислоты в проводимых исследованиях были увеличены до 400–600 мг. Полученные результаты были противоречивы, а для сравнения использовались группы больных, получавших витамины группы В, что в настоящее время можно также рассматривать как патогенетическую терапию. Кроме того, различались сроки лечения, а критерии оценки эффекта тиоктовой кислоты были недостаточно четко определены, что затрудняло метаанализ этих исследований. Первым исследованием эффективности внутривенного введения тиоктовой кислоты, выполненным с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое), можно считать проведенное в Германии исследование ALADIN (Alpha-Lipoic

Acid in Diabetic Neuropathy) [43]. У 328 амбулаторных пациентов с СД 2 типа проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения тиоктовой кислоты. Больные были разделены на 4 группы: получавшие тиоктовую кислоту (в дозах 100, 600 или 1200 мг) и плацебо (14 инфузий в течение 3 недель). Основным критерием оценки ДПН служила шкала TSS (Total Symptom Score), которая позволяла оценить интенсивность и частоту появления в течение последних 24 часов основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии. В качестве дополнительных критериев использовали опросник НРАЛ (Hamburg Pain Adjective List) для оценки болевого синдрома и результаты осмотра больного врачом с подсчетом NDS (Neuropathy Disability Score) для оценки негативной невропатической симптоматики в отношении рефлексов и чувствительности различных модальностей. Счет по шкале TSS в группе пациентов, принимавших тиоктовую кислоту в дозах 600 и 1200 мг, достоверно снижался через 3 недели по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ($p < 0,002$). Показатель по опроснику НРАЛ достоверно снижался через 3 недели при введении 600 и 1200 мг по сравнению с плацебо ($p < 0,01$). NDS значительно, но не достоверно уменьшался только в группе больных, получавших 1200 мг тиоктовой кислоты, по сравнению с плацебо. Исследование ALADIN позволило сделать несколько важных выводов. Во-первых, были предложены адекватные критерии оценки ДПН, которые затем использовались в дальнейших работах, особенно это относится к принятию шкалы TSS в качестве основного показателя эффективности тиоктовой кислоты. Во-вторых, была показана дозозависимая эффективность тиоктовой кислоты, причем доза 600 мг признана оптимальной, так как

прием препарата в дозе 1200 мг не приводил к увеличению эффективности лечения и сопровождался большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов. В-третьих, в контролируемом исследовании доказаны эффективность и безопасность лечения ДПН внутривенным введением тиоктовой кислоты.

В проведенном в Германии исследовании ALADIN III у двух амбулаторных групп больных СД 2 ти-

В клинических исследованиях с применением тиоктовой кислоты у больных СД отмечены улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF-κB, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы.

па (167 и 174 пациента соответственно) на первой стадии применялось внутривенное введение 600 мг тиоктовой кислоты или плацебо в течение 3 недель [39, 42]. Однако различие между группой больных, получавших тиоктовую кислоту, и группой плацебо было существенно менее значительным ($p < 0,033$). Возможно, это связано с большим количеством медицинских центров, принимавших участие в исследовании (70 центров), что сопровождалось техническими ошибками при подсчете баллов по шкале TSS. Значительно большая эффективность плацебо в этом исследовании по сравнению с ALADIN подтверждает такую возможность. В этом исследовании для анализа динамики силы мышц, рефлексов и порогов



чувствительности была использована шкала NIS (Neuropathy Impairment Score), более подробная, чем шкала NDS. Баллы по шкале NIS снижались через 3 недели лечения внутривенным введением тиоктовой кислоты достоверно более значительно, чем в группе, получавшей плацебо ($p < 0,02$). Результаты исследования ALADIN III подтвердили уменьшение позитивной невропатической симптоматики и продемонстрировали возможность уменьшения неврологического дефицита у больных СД 2 типа с ДПН.

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SYDNEY проводилось в России с той же целью, что и исследование ALADIN, но имело целый ряд особенностей дизайна [1, 10]. Обследовали с тестированием по шкале TSS (ежедневно) и NIS (до и после лечения) 120 больных с СД 1 и 2 типов с симптомной ДПН, которые были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали внутривенно тиоктовую кислоту в дозе 600 мг, второй – внутривенно плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 недель. Особенности исследования являлись:

- 1) госпитализация больных на месяц, что обеспечило постоянный контроль гликемии, соблюдение диеты, стандартные физические нагрузки и, таким образом, хороший контроль СД;
- 2) высокий исходный уровень баллов по шкале TSS (не менее 7,5 баллов), тогда как в предыдущих исследованиях исходный уровень составлял не менее 5 баллов, что обеспечивало гораздо больший возможный диапазон изменений шкалы TSS;
- 3) предварительное обучение эндокринологов и неврологов, принимавших участие в исследовании, что обеспечило стандартную оценку шкал TSS и NIS в процессе лечения, причем тестирование в одно время дня в ходе всего исследования проводил один врач-невролог;
- 4) в течение первой недели пациенты обеих групп получали пла-

цебо (период отмывки); за этот период показатель по шкале TSS не должен был снижаться более чем на 3 балла или опускаться ниже 5 баллов, что позволило исключить плацебо-респондеров. Из дополнительных показателей оценивали ЭМГ-характеристики, пороги вибрационной, болевой и температурной чувствительности и вариабельность сердечного ритма при глубоком дыхании с использованием аппарата CASE IV в начале и по окончании исследования.

Среднее значение баллов по шкале TSS уменьшилось на $5,72 \pm 1,53$ в группе, получавшей тиоктовую кислоту, и лишь на $1,82 \pm 1,92$ в группе плацебо ($p < 0,001$). Достоверное различие между группами по среднему количеству баллов шкалы TSS появилось только на четвертой неделе лечения. Анализ динамики баллов по каждому отдельному симптому (боль, жжение, онемение, парестезии) в процессе лечения показал достоверное уменьшение выраженности всех симптомов на четвертой неделе в группе, получавшей тиоктовую кислоту, по сравнению с плацебо-группой ($p < 0,001$). Счет баллов по шкале NISLL уменьшился на $2,70 \pm 3,37$ баллов в группе, получавшей тиоктовую кислоту, и только на $1,20 \pm 4,14$ в группе плацебо ($p < 0,05$). Из ЭМГ-показателей отмечено достоверное улучшение (уменьшение) дистальной латенции при стимуляции n. suralis ($p < 0,05$). Не выявлено статистически достоверных изменений порогов вибрационной, болевой и температурной чувствительности, а также вариабельности сердечного ритма. Изучение эффективности амбулаторного 3-недельного внутривенного введения тиоктовой кислоты больным СД ($n = 241$) в сравнении с внутривенным введением плацебо ($n = 236$) с тестированием шкал TSS и NIS в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы было выполнено также в исследовании NATHAN II Study (Neurological Assessment of Thiocctic Acid II) [39, 41].

Стандартный метод и сроки введения тиоктовой кислоты в 4 исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших тиоктовую кислоту, и 542 больных, получавших плацебо [41]. Выявлен достоверно лучший эффект тиоктовой кислоты на баллы по шкале TSS в сравнении с плацебо ($p < 0,05$). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было у 52,7% больных, получавших тиоктовую кислоту, и у 36,9% пациентов в группе плацебо ($p < 0,05$). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Метаанализ динамики шкалы NIS проводился только для 3 исследований, так как в исследовании ALADIN шкала NIS не использовалась. Не было получено достоверного отличия в отношении баллов по шкале NIS при использовании тиоктовой кислоты и плацебо. При оценке отдельных симптомов, включенных в шкалу NIS, достоверная разница была получена в отношении болевой и тактильной чувствительности и ахилловых рефлексов. Различий в побочных эффектах лечения между группами не было. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение тиоктовой кислоты в течение 3 недель (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному уменьшению позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита. Первое заслуживающее внимания определение эффективности таблеток тиоктовой кислоты относится к 1988 г., когда было проведено двойное слепое исследование влияния перорального приема 600 мг тиоктовой кислоты в течение 84 дней у 35 больных СД с оценкой неврологического статуса и ЭМГ-показателей. Не было отмечено позитивного эффекта по сравнению с группой больных СД, получавших витамины группы В [11]. Такие результаты, очевидно, связаны



с неадекватным дизайном исследования, поскольку в настоящее время известно, что тиамин, активируя транскетолазу, может патогенетически влиять на течение ДПН. Дальнейшие исследования эффекта таблеток тиоктовой кислоты при ДПН проводились по 3 направлениям:

- 1) изучение эффекта непродолжительного приема таблеток тиоктовой кислоты (недели/месяцы);
- 2) изучение эффекта таблеток тиоктовой кислоты (в течение нескольких месяцев), принимаемых после внутривенного введения препарата в течение 3 недель;
- 3) изучение эффекта длительного приема таблеток тиоктовой кислоты (годы) на течение ДПН.

В ORPIL (Oral Pilot Study) изучали эффективность приема в течение 3 недель таблеток тиоктовой кислоты, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза 1800 мг) в группе из 12 больных СД 2 типа с ДПН в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов [41]. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе тиоктовой кислоты ($p < 0,021$). Баллы по опроснику HPAL изменялись в обеих группах без достоверных различий. Счет по шкале NDS достоверно уменьшался в группе тиоктовой кислоты по сравнению с группой плацебо ($p < 0,025$). Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет статистическую обработку.

В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) у 73 больных СД 2 типа с нарушением вариабельности сердечного ритма использовали для лечения либо тиоктовую кислоту в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 месяцев. Выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе тиоктовой кислоты по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Частота побочных эффек-

фектов в группах достоверно не отличалась [41].

В упоминавшемся выше исследовании ALADIN III 509 амбулаторных больных СД 2 типа с ДПН были разделены на 3 группы. Первая группа ($n = 167$) получала внутривенно 600 мг тиоктовой кислоты в течение 3 недель, а затем таблетки тиоктовой кислоты по 600 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев. Вторая группа ($n = 174$) – внутривенно 600 мг тиоктовой кислоты в течение 3 недель, после чего пациенты переводились на прием таблеток плацебо 3 раза в день в течение также 6 месяцев. Третья группа ($n = 168$) по аналогичной схеме получала только плацебо. Анализировали баллы по шкале NIS до и после лечения. Не было получено достоверной разницы через 7 месяцев между первой и третьей группами. В исследовании, проведенном в России, было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения тиоктовой кислоты в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 месяцев [39]. Таким образом, целесообразность назначения после курса внутривенного введения тиоктовой кислоты приема таблеток тиоктовой кислоты нуждается в дальнейшем подтверждении.

Целесообразность длительного приема таблеток тиоктовой кислоты с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II [41]. Таблетки тиоктовой кислоты получали в течение 2 лет две группы больных СД 1 и 2 типов: одна группа ($n = 18$) получала тиоктовую кислоту в дозе 600 мг 2 раза в день, вторая ($n = 27$) – в дозе 600 мг один раз в день. Третья группа ($n = 20$) получала таблетки плацебо. Исследование показало увеличение СРВ по чувствительному нерву (*n. suralis*) по сравнению с плацебо для обеих групп, получавших тиоктовую кислоту. Потенциал действия *n. suralis* достоверно увеличился

только в группе больных, получавших 600 мг тиоктовой кислоты ($p < 0,05$), а СРВ по двигательному *n. tibialis* достоверно возросло по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг тиоктовой кислоты. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NDS. В исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endotelial Dysfunction) прием таблеток тиоктовой кислоты в дозе 300 мг в качестве монотерапии у больных с метаболическим синдромом в течение 4 недель приводил к увеличению

Полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные об эффективности внутривенного введения и приема таблетированной формы Тиогаммы позволяют считать, что Тиогамма действует на патогенетические механизмы формирования ДПН, а клиническое улучшение состояния больных с ДПН при лечении Тиогаммой является доказанным.

эндотелий-зависимой вазодилатации брахиальной артерии, что сопровождалось уменьшением содержания в плазме интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1. Таким образом, показано действие тиоктовой кислоты на эндотелиальную дисфункцию, реализующееся через противовоспалительные и антитромботические механизмы [28].

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании SYDNEY II принимал участие 181 пациент из России и Израиля. Больные получали тиоктовую кислоту один раз в день в дозах 600 мг (45 больных), 1200 мг



(47 больных) и 1800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в течение 5 недель после получения в течение одной недели плацебо (изучали стабильность баллов по шкале TSS) [40]. Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе на 4,9 балла (51%), во второй группе – на 4,5 балла (48%) и в третьей группе – на 4,7 балла (52%). В группе плацебо отмечено снижение суммы баллов на 2,9 балла (32%), что достоверно меньше ($p < 0,05$) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют, что улучшение при приеме таблеток тиоктовой кислоты не дозозависимое, и доза 600 мг тиоктовой кислоты в день была оптимальной с точки зрения соотношения «риск/улучшение».

Побочные эффекты тиоктовой кислоты обычно не являются тяжелыми, и их частота дозозависима. В исследовании SYDNEY II побочные явления – тошнота (наиболее частое), диарея и головокружение – отмечены при приеме тиоктовой кислоты в до-

на фоне приема тиоктовой кислоты аутоиммунного инсулинового синдрома, который характеризовался частыми гипогликемиями. Возможность появления аутоиммунного инсулинового синдрома определяется наличием у пациентов гаплотипов HLA-DRB1*0406 и HLA-DRB1*0403 [23, 36].

При инфузиях тиоктовой кислоты не следует забывать о необходимости затемнения емкости с раствором, так как тиоктовая кислота легко окисляется на свету и теряет свою эффективность. В клинической практике для этого обычно используется стандартное обертывание флакона с раствором тиоктовой кислоты фольгой. В этом смысле оправданным выглядит выпуск фирмой «Вёрваг Фарма» (Германия) препарата Тиогамма во флаконах из темного стекла. В небольшом по объему флаконе (50,0 мл) хранится уже готовый для введения раствор, содержащий стандартные 600 мг тиоктовой кислоты. Следует учесть, что обычно ампулу с 600 мг тиоктовой кислоты растворяют в 200,0 мл физиологического раствора, поэтому подобная форма выпуска препарата очень удобна для амбулаторной терапии внутривенным введением тиоктовой кислоты и позволяет существенно сократить время введения препарата в стационаре. Наблюдение за больными, получившими полный курс инфузий тиоктовой кислоты в течение трех недель, показало, что уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) достоверно сохраняется в течение 6 месяцев [31]. Вместе с тем вопрос о целесообразности дальнейшего приема тиоктовой кислоты в таблетированной форме остается открытым, так как не проведено исследования динамики негативной невропатической симптоматики (сила мышц, рефлекс, состояние чувствительности различных модальностей) и электромиографических показателей в течение полугода после курса инфузий. В этой связи мож-

но считать обоснованными предложения по приему после окончания курса инфузий в течение 2–3 месяцев таблеток тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в день. Применение больших доз тиоктовой кислоты (1200 мг, 1800 мг) в виде таблеток, судя по результатам исследования SYDNEY II, не привело к более значимому улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось.

Полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные об эффективности внутривенного введения и приема таблетированной формы Тиогаммы позволяют считать, что Тиогамма действует на патогенетические механизмы формирования ДПН, а клиническое улучшение состояния больных с ДПН при лечении Тиогаммой является доказанным.

Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД с диабетической полиневропатией препаратами тиоктовой кислоты (Тиогамма). Лечение начинают с внутривенного введения Тиогаммы в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала), Тиогамму обычно вводят в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза. Результаты исследования эффективности внутривенного введения тиоктовой кислоты у больных ДПН (ALADIN) свидетельствуют о том, что использование большей дозы при внутривенном введении нецелесообразно, так как результат использования доз 600 мг и 1200 мг оказался аналогичным. Вместе с тем использование более коротких курсов внутривенного введения препарата Тиогамма (до 10 инфузий) не позволяет в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных. ✨

Оправданным выглядит выпуск фирмой «Вёрваг Фарма» (Германия) препарата Тиогамма во флаконах из темного стекла.

В небольшом по объему флаконе (50,0 мл) хранится уже готовый для введения раствор, содержащий стандартные 600 мг тиоктовой кислоты.

зе 600 мг в 13%, 1200 мг – в 21%, 1800 мг – в 48% случаев. При внутривенном введении тиоктовой кислоты в исследовании ALADIN побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались при приеме дозы 1200 мг (32,6%), чем при приеме 600 мг (19,8%) и введении плацебо (20,7%). Описано несколько случаев развития у больных СД

Тиогамма®

Меглуминовая соль тиоктовой кислоты



- ✓ **Инновация!**
Готовый раствор для инфузий во флаконах.
- ✓ **Не требует разведения!**
- ✓ **Дозировка 600 мг**
- ✓ **Хорошая переносимость**

Надежно. Удобно. Безопасно.



Вёрваг Фарма

Мы лечим осложнения диабета



О.А. ШАВЛОВСКАЯ

Применение препарата Тенотен в клинической практике

1. Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В., Макарова Т.В. Применение препарата Тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения // Российский психиатрический журнал. 2008. № 3. С. 86–89.
2. Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тревожные расстройства у пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца и опыт их коррекции Тенотеном // Поликлиника. 2007. № 2. С. 74–78.
3. Доронин Б.М., Грибачева И.А., Муляров Д.Ф., Доронин В.Б. Психологическая составляющая качества жизни у больных дисциркуляторной энцефалопатией I–II степени при лечении препаратом Тенотен // Научно-практический медицинский журнал Доктор.Ру. Неврология. Психиатрия. 2008. № 4. С. 1–4.
4. Карпин В.А., Бурмасова А.В., Воронова Е.И. Влияние Тенотена на нейровегетативный статус и консолидацию ремиссии у больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Поликлиника. 2010. № 1. С. 78–83.
5. Матюшин Г.В., Юрин В.В., Головенкин С.Е., Савченко Е.А., Кускаев А.П. Опыт применения анксиолитического средства в терапии больных с экстрасистолией и пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями // Лечащий врач. 2009. № 2. С. 76–78.
6. Мухаметшина Э.И., Яхин К.К. Применение антител к мозгоспецифичному белку S-100 при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы // Клиницист. 2008. № 1. С. 54–57.
7. Никольская И.Н., Гусева И.А., Близнавская Е.В., Третьякова Т.В. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции // Лечащий врач. 2007. № 3. С. 89–90.
8. Ромасенко Л.В., Недоступ А.В., Артюхова М.Г., Пархоменко И.М. Применение препарата Тенотен при лечении невротических расстройств у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы // Российский психиатрический журнал. 2007. № 2. С. 81–84.
9. Семке В.Я., Куприянова И.Е., Семке В.А., Дашиева Б.А., Пан И.Р. Терапевтическая эффективность препарата Тенотен в амбулаторной психиатрической практике // Качество жизни. Медицина. 2006. № 1 (12). С. 2–6.
10. Серова Л.Д. Тенотен в комплексной терапии цереброваскулярной недостаточности у пожилых больных // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2009. № 1. С. 41–44.
11. Симаненков В.И., Порошина Е.Г., Тихонов С.В., Соловьева О.И. Влияние Тенотена на течение гипомоторных дискинезий желчевыводящих путей // Поликлиника. 2007. № 5. С. 92–95.
12. Тенотен: инструкция по применению // URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_33140.htm.
13. Цуканов В.В., Куперштейн Е.Ю., Шарыпова В.Н. Эффективность применения противотревожного препарата Тенотен в составе

комплексной терапии у пациентов с *Helicobacter-pylori*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Поликлиника. 2008. № 2. С. 52–53.

14. Шварков С.Б., Ширинова Е.В., Кузьмина В.Ю. Сверхмалые дозы антител к белку S-100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС // Лечащий врач. 2008. № 8. С. 83–85.

И.А. СТРОКОВ, К.И. СТРОКОВ, Ж.С. АЛБЕКОВА

Взгляд невролога и эндокринолога на вопросы лечения диабетической полиневропатии

1. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липовая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: Symptomatic Diabetic Neuropathy (SYDNEY) Trial // Фарматека. 2004. № 11 (88). С. 69–73.
2. Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И. и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активности ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии. 2003. Т. 49. № 2. С. 1–4.
3. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989.
4. Зотова Е.В., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и др. Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9)Val гена SOD2 и Arg213Gly гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1 // Молекулярная биология. 2003. № 3. С. 345–348.
5. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. 130 с.
6. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // РМЖ. 1998. № 12. С. 797–801.
7. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюлл. эксперимент. биол. и мед. 2000. Т. 130. № 10. С. 437–441.
8. Строков И.А. Диабетическая невропатия // Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения / А.С. Аметов. М., 2011. С. 506–529.
9. Allers J.W., Herman W.H., Pop-Busui R. et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the DCCT on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study // Diabetes Care. 2010. Vol. 33. P. 1090–1096.
10. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 770–776.
11. Biewenga G.P., Haenen G.R.M., Bast A. The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy // Drug. Met. Rev. 1997. Vol. 29. P. 1025–1054.
12. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // Free Radic. Biol. Med. 1999. Vol. 22. P. 1495–1500.
13. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001. Vol. 414. P. 813–820.
14. Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetes. 1997. Vol. 46 (Suppl. 2). P. S31–S37.



Литература

15. *Coppini D.V., Bowtell P.A., Weng C. et al.* Showing neuropathy is related to increasing mortality in diabetic patients – a survival analysis using an accelerated failure time model // *J. Clin. Epidemiology*. 2000. Vol. 53. P. 519–523.
16. *Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H. et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 580–591.
17. *Gleiter C.H., Schreeb K.H., Freudenthaler S. et al.* Lack of interaction between thioctic acid, glibenclamide and acarbose // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 48. P. 819–825.
18. *Gleiter C.H., Schug B.S., Hermann R. et al.* Influence of food intake on the bioavailability of thioctic enantiomers // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996. Vol. 50. P. 513–514.
19. *Haak E.S., Usadel K.H., Kohleisen M. et al.* The effect of α -lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy // *Microvasc. Res.* 1999. Vol. 58. P. 28–34.
20. *Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al.* Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // *Nature Med.* 2003. Vol. 9. P. 1–6.
21. *Hermann R., Niebch G.* Human pharmacokinetics of α -lipoic acid // *Lipoic acid in health and disease* / J. Fuchs, L. Packer, G. Zimmer eds. NY, 1997. P. 337–360.
22. *Hofmann M.A., Bierhaus A., Zumbach M.S. et al.* Insufficient glycaemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21. P. 1310–1316.
23. *Ishida Y., Ohara T., Okuno Y. et al.* α -Lipoic acid and insulin autoimmune syndrome // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. P. 2240–2241.
24. *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. Vol. 18. P. 1160–1167.
25. *Nosikov V.V., Stokov I.A., Nikitin A.G. et al.* Poly (ADP-ribose) polymerase-1 gene (PARP1) involved in the genetic susceptibility to diabetic polyneuropathy in Russian patients with Type 1 diabetes mellitus // *Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (NEURODIAB).* 2004. P. 138.
26. *Packer L., Witt E.H., Tritschler H.* Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic. Biol. Med.* 1995. Vol. 19. P. 227–250.
27. *Shaw J.F., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D.* Epidemiology of diabetic neuropathy // *Textbook of diabetic neuropathy* / F.A. Gries, N.F. Cameron, P.A. Low et al. eds. NY, 2003. P. 64–82.
28. *Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al.* Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 343–348.
29. *Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al.* Effect of DL- α -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes.* 2000. Vol. 49. P. 1006–1015.
30. *Stokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al.* Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // *Acta Diabetol.* 2003. Vol. 40. P. 375–379.
31. *Stokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al.* The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // *Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB.* 2004. P. 195.
32. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / The Advance Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. P. 560–572.
33. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy / The DCCT Research Group // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. P. 561–568.
34. *The Diabetes Control and Complication Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 977–986.
35. *Thomas P.K.* Metabolic neuropathy // *J. R. Coll. Phys. Lond.* 1973. Vol. 7. P. 154–160.
36. *Uchigata Y., Hirata Y.* Insulin autoimmune syndrome // *Ann. Med. Interne.* 1999. Vol. 150. P. 245–253.
37. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.* Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // *Lancet.* 1998. Vol. 352. P. 837–853.
38. *Ziegler D.* Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // *Treat Endocrinol.* 2004. Vol. 3. P. 1–17.
39. *Ziegler D.* Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? // *Diabetes Care.* 2008. Vol. 31. P. 255–261.
40. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al.* Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. P. 2365–2370.
41. *Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis // *Diabetic Medicine.* 2004. Vol. 21. P. 114–121.
42. *Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al.* α -Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1999. Vol. 107. P. 421–430.
43. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* 1995. Vol. 38. P. 1425–1433.

Е.С. АКАРАЧКОВА Роль магния в нейропротекции при цереброваскулярных заболеваниях

1. *Марри Р., Греннер Д., Родуэлл В.* Биохимия человека: в 2 томах / Пер. с англ. Т. 2. М.: Мир, 1993. 415 с.
2. *Громова О.А.* Магний и пиридоксин: основы знаний. М., 2006. 223 с.
3. *Saver J.L.* Target brain: neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke // *Rev. Neurol. Dis.* 2010. Vol. 7. Suppl. 1. P. 14–21.
4. *Vink R., Cook N.L., van den Heuvel C.* Magnesium in acute and chronic brain injury: an update // *Magnes Res.* 2009. Vol. 22 (3). P. 158–162.
5. *Suter P.M.* The effects of potassium, magnesium, calcium and fiber on risk of stroke // *Nutr-Rev.* 1999. Vol. 57 (3). P. 84–88.
6. *Saver J.L., Kidwell C., Eckstein M., Starkman S.* FAST-MAG Pilot Trial Investigators. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial // *Stroke.* 2004. Vol. 35 (5). P. 106–108.
7. *Muir K.W., Lees K.R.* Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke // *Stroke.* 1998. Vol. 29 (5). P. 918–923.
8. *Кудрин А.В., Громова О.А.* Микроэлементы в неврологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
9. *Schimatschek H.F., Rempis R.* Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // *Magnes Res.* 2001. Vol. 14 (4). P. 283–290.
10. *Blache D., Devaux S., Joubert O. et al.* Long-term moderate magnesium-deficient diet shows relationships between blood pressure,