

М.В. НЕСТЕРОВА<sup>1</sup>, д.м.н., В.В. ГАЛКИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Уральский государственный медицинский университет, Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь для ветеранов войн, Екатеринбург

<sup>2</sup> Демидовская городская больница, Нижний Тагил

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ

В статье рассматриваются вопросы лечения диабетической полиневропатии – наиболее частой формы неврологического осложнения сахарного диабета. Представлен патогенез, особенности диагностики и лечения с современных позиций доказательной медицины. Проведен анализ существующих на российском фармацевтическом рынке препаратов тиоктовой кислоты для лечения диабетической полиневропатии с указанием наиболее предпочтительных для использования торговых названий. Приведены результаты собственного исследования по лечению болевой формы диабетической невропатии.

## Ключевые слова:

диабетическая полиневропатия  
сахарный диабет  
тиоктовая кислота

**П**роблема лечения диабетической полиневропатии (ДПН) – одной из самых частых форм неврологического осложнения сахарного диабета (СД) – продолжает оставаться актуальной вследствие широкого распространения и значимых материальных потерь, причиняемых обществу в результате ущерба, связанного с нетрудоспособностью. ДПН, наряду с диабетической ретинопатией и нефропатией, входит в классическую триаду поздних осложнений СД и приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти пациентов. С внедрением в практику новых инсулиновых препаратов значительно возросла продолжительность жизни больных сахарным диабетом, в связи с чем вырос процент поздних осложнений, в т. ч. ДПН. ДПН является междисциплинарным предметом внимания и встречается в практике не только неврологов и эндокринологов, но и терапевтов, дерматологов, хирургов-педиатров, реабилитологов и других специалистов.

Сахарный диабет – одно из самых распространенных заболеваний, охватившее до 10–15% населения развитых стран с удвоением числа больных каждые 10–15 лет [1]. В литературе, по данным разных исследователей, ДПН развивается в различные сроки практически у всех больных СД, частота варьирует в больших пределах и выявляется почти у 50% пациентов с СД и 30% среди всех случаев полиневропатии [2–11]. По данным Рочестерского исследования, распространенность ДПН в Северной Америке составляет около 50%, что соответствует распространенности ДПН в европейской популяции больных СД [5, 12–14]. Ряд авторов указывает на вероятность развития невропатии в зависимости от компенсации углеводного

обмена, длительности СД, типа диабета и диагностируется у 7,5–10% пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа [7–9]. Другие авторы отмечают одинаковую распространенность ДПН при СД 1-го и 2-го типов и зависимость от продолжительности диабета и от эффективности его лечения [15–19]. Частота ее выявления напрямую зависит от диагностических критериев, используемых в различных популяционных исследованиях. Отдельные исследователи указывают на частоту диагностируемой невропатии при проведении электронейромиографии до 90–100%. До 50% пациентов имеют бессимптомную форму, а болевой синдром при ДПН встречается примерно в 10–20% случаев и относится к наиболее мучительным для пациента проявлениям заболевания [3, 20, 21]. В 2006 г. M. Davies и соавт. опубликовали данные результатов исследования, в котором жалобы на болезненные ощущения предъявляли до 64% пациентов, при этом только у 19% была выявлена «истинная» болевая ДПН [22]. Отмечена четкая корреляция наличия и выраженности болевой невропатии с длительностью СД, уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и тяжестью невропатии. В настоящее время признано, что частота развития ДПН связана с длительностью СД, уровнем и значительными колебаниями HbA1c, дислипидемией, высоким индексом массы тела, альбуминурией, гипертензией и курением [18, 19, 23].

На современном этапе развития диабетологии и неврологии существует большое количество различных теорий относительно причин и механизмов развития ДПН, среди которых исследователи выделяют четыре основные: метаболическую, сосудистую, наследственную и дизиммунную теории [2, 24–27]. Несмотря на обилие концепций развития невропатии, ее основным установленным патогенетическим фактором является гипергликемия [28, 29]. Pfeiffer и Schumег предположили, что во временном патогенезе ДПН можно выделить стадию функциональных и стадию анатомических нарушений [30]. Функциональные изменения развиваются на ранних

стадиях невропатии и полностью или частично обратимы на фоне стабильного гликемического контроля, что подтверждается исследованиями DCCT и UKPDS, в которых у пациентов с длительным компенсированным СД удалось добиться снижения развития ДПН (на 64%) по сравнению с больными, имеющими декомпенсированный СД [10, 31]. Гипергликемия оказывает нейрональное повреждение, вызванное внутриклеточным увеличением глюкозы с избыточным метаболизмом и накоплением токсических продуктов, таких как сорбитол и фруктоза, повышением внутриклеточного осмотического давления, отеком нейронов. Отмечается, что гипергликемия с накоплением токсических метаболитов и конечных продуктов гликирования усиливает образование свободных радикалов с развитием «оксидантного стресса» и снижение уровня миоинозитола, что также оказывает повреждающее действие на нейроны. В настоящее время феномен «окислительного стресса» рассматривают в качестве основной причины поздних осложнений СД, в т. ч. генерализованного поражения периферических нервов. Снижение факторов роста нерва при ДПН ухудшает регенераторные возможности аксонов, что способствует прогрессированию аксональной дегенерации и сегментарной демиелинизации. По данным многочисленных крупных контролируемых исследований, таких как DCCT, UKPDS, Рочестерской когорты, VACS DM, Steno-2, определена четкая связь длительности СД и степени гипергликемии с тяжестью полиневропатии [5, 10, 31–35]. Сосудистая теория в равной степени с метаболической также считается одной из ведущих в патогенезе ДПН. Академик А.С. Ефимов в своих работах писал: «...диабет, начинаясь как болезнь обмена, становится преимущественно сосудистой патологией» [36, 37]. Вниманию уделяются микроангиопатии, развивающиеся также в результате гликирования эндотелиальных клеток, при которых поражаются *vasa nervorum* и нарушается эндоневральная циркуляция, с формированием перикапиллярного отека. Сосудистая теория объясняет также развитие диабетической ретинопатии и нефропатии [28, 29]. Эндоневральная гипоксия, метаболические изменения и нарушение выработки вазоактивных релаксирующих агентов (оксида азота) способствуют развитию ишемии нерва, в результате чего развиваются дегенеративные и апоптотические изменения в периферических нервах.

По определению ВОЗ, ДПН – это болезнь, характеризующаяся прогрессирующей гибелью нервных волокон, приводящей к потере чувствительности и развитию язв стопы [38, 39]. Из-за вариабельности клинических проявлений в литературе отсутствует универсальная классификация ДПН. Наиболее широко используется классификация Р.К. Thomas (1997, 2003), согласно которой выделяют следующие клинические формы: обратимые (транзиторная гипергликемическая невропатия, острая сенсорная болевая невропатия, краниальные, множественные мононевропатии, радикулоплексопатии) и прогрессирующие (дистальная сенсомоторная полиневропатия, проксимальная моторная невропатия, вегетативная невропатия) [40, 41]. А.С. Ефимов и соавт. в 1981 г. предложили класси-

фикацию, рассматривающую доклиническую, начальную, явную и выраженную стадии ДПН [37]. Данная классификация близка к разделению невропатии на четыре стадии, предложенные Р.Д. Duce et al. (1993, 1999, 2003): бессимптомная (N1a), легкая (N1b и N2a), умеренная (N2b) и тяжелая инвалидизирующая (N3) стадия ДПН [37, 42].

В настоящее время в литературе накоплен достаточный фактический материал по терапии диабетической невропатии. Основные направления в лечении – это воздействие на патогенез и назначение симптоматических средств.

Патогенетическое лечение диабетической невропатии включает компенсацию углеводного обмена с назначением средств нейрометаболического действия. Нормализация уровня сахара крови достоверно снижает риск развития полиневропатии. Исследование DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) показало, что нормализация углеводного обмена и адекватный гликемический контроль в последующем уменьшают риск развития ДПН на 64% и частоту выявления нарушений проводимости по нервным волокнам у пациентов с СД 1-го типа – на 44%. Также было отмечено, что на фоне стабильного гликемического контроля у пациентов с недавно выявленной ДПН отмечался регресс клинических проявлений этого осложнения [31]. Подобные выводы были получены и в исследовании UKPDS, проведенном в Великобритании, где было показано, что пациенты с СД 2-го типа, получавшие интенсивную сахароснижающую терапию со снижением уровня HbA1c до 7,0%, имели достоверное уменьшение на 40% частоты развития полиневропатии по сравнению с пациентами на стандартной терапии [10]. Но оказалось, что интенсивная гипогликемическая терапия не в состоянии полностью исключить возникновение или ликвидировать клинические проявления ДПН и привести к ее серьезному регрессу. В связи с этим требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение.

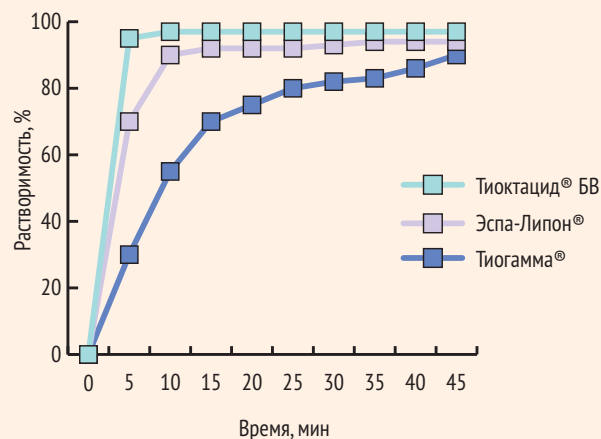
***На современном этапе развития диабетологии и неврологии существует большое количество различных теорий относительно причин и механизмов развития ДПН, среди которых исследователи выделяют четыре основные: метаболическую, сосудистую, наследственную и дизиммунную теории***

Для лечения диабетической невропатии в разные годы было предложено множество средств нейрометаболического действия. Основными препаратами, имеющими патогенетическое действие, являются антиоксиданты и жирорастворимые производные тиаминна.

Антиоксидантные препараты уменьшают выраженность оксидантного стресса, действуя как ловушки свободных радикалов. Основной массив данных по эффективности антиоксидантов при ДПН в литературе представлен при применении α-липоевой (тиоктовой) кислоты [43–45]. Лечебный эффект α-липоевой (тиоктовой) кисло-

ты заключается в ее мощном антиоксидантном действии. Под воздействием  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты происходит синтез циклического аденозинмонофосфата посредством активации рецепторов, связанных с G-белком и аденилатциклазой, а также регенерация и восстановление других антиоксидантов в организме через воздействие на тканевой глутатион и убихинон [46].  $\alpha$ -липовая (тиоктовая) кислота также может выступать в качестве кофермента мультиферментных комплексов окислительного декарбоксилирования пировиноградной и альфа-кетокислот.  $\alpha$ -липовая (тиоктовая) кислота способна предотвращать образование конечных продуктов гликирования, уменьшая тяжесть окислительного стресса [47].  $\alpha$ -липовая (тиоктовая) кислота – это универсальный «сборщик» свободных радикалов, который работает как внутри, так и вне клетки. Первое применение  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты в клинике для лечения ДПН было проведено еще в 1959 г. Дальнейшие доклинические и клинические исследования показали, что она влияет на патогенез, факторы риска начала и прогрессирования ДПН [48]. Высокая эффективность  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, таких как ALADIN, ALADIN II, ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, DEKAN, NATHAN I и NATHAN II [49–54]. Проведенные контролируемые исследования показали, что применение препаратов  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты уменьшает как субъективные (боль, жжение, онемение, парестезии), так и объективные проявления диабетической полиневропатии, кардиальной автономной ДН, в частности увеличивает вариабельность сердечного ритма по сравнению с плацебо [55]. Было

**Рисунок. Растворимость различных препаратов  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты [48]**



показано, что длительная пероральная терапия  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислотой позволяет не только контролировать симптомы периферической ДН, но и улучшать электрофизиологические показатели функции нервов [52]. Дозы 600 и 1 200 мг в день показали одинаковую эффективность, однако доза 1 200 мг ассоциировалась с большей частотой побочных эффектов. Кроме того, показана хорошая переносимость и безопасность лечения  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислотой. Доза  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты в 600 мг является наиболее оптимальной в отношении польза – риск [56]. В 2010 г. S. Salinthonе и соавт. показали противовоспалительные эффекты  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты. Так,  $\alpha$ -липовая (тиокто-

вая) кислота подавляет активность и цитотоксичность НК-клеток, уменьшает уровень интерлейкинов 6 и 17, пролиферацию Т-клеток [46]. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показана способность  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты повышать у больных СД, получавших  $\alpha$ -липовую (тиоктовую) кислоту, утилизацию глюкозы тканями и улучшать гликемический профиль [57–59]. В последнее время  $\alpha$ -липовая (тиоктовая) кислота применяется при лечении других осложнений СД, таких как нефропатии и ретинопатии [60–63].

В большом клиническом исследовании ESPALIPON II (1995) с участием 3 509 пациентов с ДПН были продемонстрированы высокая эффективность и хорошая переносимость препарата тиоктовой кислоты Эспа-Липон в различных лекарственных формах. Это касалось как раствора для инфузий, так и таблетированной формы препарата. Эффективность оценивалась как «очень хорошая» и «хорошая»

**Таблица. Основные лекарственные препараты  $\alpha$ -липовой (тиоктовой) кислоты**

Торговое наименование	Фирма	Страна	Форма выпуска	Уп, шт.
<b>Таблетированные и капсульные формы</b>				
Берлитион 300	«Берлин-Фарма»	Германия	Табл. п/о 300 мг	30
Нейролипон	«Фармак ПАО»	Украина	Капс. 300 мг	30, 60
Октолипен	«Фармстандарт-Лексредства»	Россия	Капс. 300 мг, табл. п/о 600 мг	30
Тиогамма	«Верваг Фарма ГмБХ и Ко. Кг»	Германия	Табл. п/о 600 мг	30, 60
Тиоктацид БВ	«Меда Фарма ГмБХ и Ко. Кг»	Германия	Табл. п/о 600 мг	30, 60, 100
Тиолепта	«Канонфарма продакшн»	Россия	Табл. п/о 300, 600 мг	30
<b>Эспа-Липон</b>	«Эспарма ГмБХ»	Германия	Табл. п/о 600 мг	30
<b>Инфузионные формы</b>				
Берлитион 300 Берлитион 600	«Берлин-Фарма»	Германия	Амп. 25 мг/мл, 12, 24 мл	5
Липотиоксон	ФармФирма «Сотекс»	Россия	Амп. 25 мг/мл, 12, 24 мл	5
Нейролипон	«Фармак ПАО»	Украина	Амп. 30 мг/мл, 10, 20 мл	5
Октолипен	«Фармстандарт-УфаВИТА»	Россия	Амп. 30 мг/мл, 5, 10 мл	5, 10
Тиогамма	«Верваг Фарма ГмБХ и Ко. Кг»	Германия	Амп. 12 мг/мл, 50 мл, 30 мг/мл, 20 мл	5, 10
Тиоктацид 600 Т	«Меда Фарма ГмБХ и Ко. Кг»	Германия	Амп. 25 мг/мл, 24 мл	5
Тиолипон	«Биосинтез»	Россия	Амп. 30 мг/мл, 10 мл	10
<b>Эспа-Липон</b>	«Эспарма ГмБХ»	Германия	Амп. 25 мг/мл, 12 мл	10
<b>Эспа-Липон</b>	«Эспарма ГмБХ»	Германия	Амп. 25 мг/мл, 24 мл	5

83% врачей и 80% пациентов, что было подтверждено клиническими показателями. Также высоко была оценена переносимость препарата Эспа-Липон – 95% врачей и больных высказались за «хорошую» и «очень хорошую» переносимость лекарственного препарата [68].

Препараты α-липоевой (тиоктовой) кислоты относятся к веществам с плохой растворимостью, следовательно, таблетированные препараты α-липоевой (тиоктовой) кислоты отличаются по степени высвобождения активного вещества (*рис.*). Разница в биодоступности и высокая вариабельность концентрации в плазме крови пероральных препаратов α-липоевой (тиоктовой) кислоты не позволяют говорить об их взаимозаменяемости [48]. Рандомизированные контролируемые клинические исследования α-липоевой (тиоктовой) кислоты были проведены с использованием препарата «быстрого высвобождения», имеющего эталонный тест на растворимость и наименьшую интериндивидуальную вариабельность уровня в плазме крови. Препарат Эспа-Липон максимально приближен к препарату «быстрого высвобождения».

На современном рынке лекарственных препаратов представлено более 14 торговых наименований лекарственных средств с действующим веществом *липоевая (тиоктовая) кислота*, выпускающихся в различных формах. Препараты α-липоевой (тиоктовой) кислоты производятся как отечественными, так и зарубежными производителями. В нашей стране выпускается четыре наименования лекарственных средств. Препараты зарубежных компаний представлены пятью наименованиями и выпускаются в основном Германией и Украиной. В *таблице* представлены основные лекарственные препараты α-липоевой (тиоктовой) кислоты.

Инфузионные препараты α-липоевой (тиоктовой) кислоты представлены тремя солями: этилендиаминовой (Эспа-Липон, Берлитион, Октолипен), триметамоловой (Тиоктацид) и меглюминовой (Тиогама, Нейролипон). Считается, что меглюминовая и триметамоловая соли при внутривенном введении чаще, чем этилендиаминовая соль, вызывают местно-раздражающее действие на ткани и ощущение жжения, снижение артериального давления и головную боль. В России более 15 лет применяется препарат Эспа-Липон компании «Эспарма ГмбХ» (Esparma GmbH). Препарат выпускается в виде концентрата этилендиаминовой соли α-липоевой (тиоктовой) кислоты для приготовления раствора в виде инфузий по 300 или 600 мг и таблеток 600 мг и отпускается по рецептам установленной формы. В клинических исследованиях препарат Эспа-Липон показал свою высокую эффективность [64]. В процессе лечения наблюдалось улучшение симптоматики диабетической невропатии. В 95% случаев лечащие врачи и в 95% – больные оценили переносимость препарата как «хорошую» или «очень хорошую». В качестве побочных эффектов отмечались слабая тошнота, головные боли, головокружение, диспепсия, а также чувство жжения и зуд после быстрого введения препарата. Режим дозирования Эспа-Липона: при тяжелых формах полиневропатии препарат назначают 1 раз в сутки в виде внутривенных капельных инфузий 24 мл раствора в 250 мл изотониче-

# ЭСПА-ЛИПОН®

Всё в наших руках!

НАСТОЯЩЕЕ  
НЕМЕЦКОЕ  
КАЧЕСТВО

- ✓ доза таблетки 600 мг соответствует терапевтической\*\*\*
- ✓ раствор в виде этилендиаминовой соли альфа-липоевой кислоты имеет доказанный эффект при клиническом применении\*\*\*\*
- ✓ привлекательные фармакоэкономические показатели



**Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота:**

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

**Диабетическая полинейропатия\***  
**Алкогольная полинейропатия\*\***



\* исследования ALADIN, ALADIN III, SYDNEY и NATHAN II

\*\* Министерство Здравоохранения РФ утвердило в стандартах лечения наркологических больных приказом №140 от 28 апреля 1998 года применение альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты

\*\*\* Ziegler D, Novak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004; 21:114-21

Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*, 2006 Nov;29(11):2365-70

\*\*\*\* Альфа-липоевая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической невропатии М.И. Балаболкин, Э.Р. Хасанова, А.М. Мкртумян, В.М. Кремнистая, "Клиническая фармакология и терапия", 1998, т.7, №2

esparma®

Репродукция



ского раствора хлорида натрия (что соответствует 600 мг альфа-липоевой кислоты в сутки). Препарат рекомендуется применять в течение 2–4 нед. Растворы для инфузий следует вводить в течение 50 мин. Приготовленные растворы необходимо хранить в защищенном от света месте и использовать максимально в течение 6 ч после приготовления.

Далее следует перейти на поддерживающую терапию в форме таблеток. Минимальный курс приема таблеток 3 мес. Средняя рекомендуемая доза составляет 600 мг/сут. При необходимости возможен более длительный прием препарата.

**Проведенные контролируемые исследования показали, что применение препаратов α-липоевой (тиоктовой) кислоты уменьшает как субъективные (боль, жжение, онемение, парестезии), так и объективные проявления диабетической полиневропатии и кардиальной автономной ДН, в частности увеличивает вариабельность сердечного ритма по сравнению с плацебо**

Таблетки следует принимать за 30 мин до приема пищи, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости.

При ДПН важно определить показания для симптоматической терапии. С этой целью ряд авторов рекомендует использовать визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) (или шкала Lickert). Средства симптоматической терапии назначаются при показателе ВАШ > 40 мм, а также при нарушении сна из-за болей и снижении качества жизни [65–67]. Невропатическая боль в отличие от ноцицептивной плохо поддается лечению обычными анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами, и их применение – при наличии у пациентов диабетической нефропатии – может быть опасно. Боль при полиневропатии можно контролировать с помощью нескольких групп нейротропных средств, воздействующих на разные механизмы невропатической боли. К ним

относятся антидепрессанты, антиконвульсанты, местные анестетики и опиоидные анальгетики.

Авторами на базе Демидовской городской больницы и Свердловского областного клинического психоневрологического госпиталя проведено исследование по лечению диабетической невропатии симптоматическими препаратами. Для этой цели использовались препараты дулоксетин и габапентин, которые назначались при болевой форме диабетической невропатии. Оба препарата достоверно уменьшают все проявления невропатической боли при диабетической невропатии, однако имеют различия по выраженности анальгетического эффекта и в показателях биологического возраста в пользу дулоксетина, а также отличия в лечении объективных симптомов. Так, габапентин восстанавливал сухожильные рефлексы и вибрационную чувствительность, а дулоксетин улучшал показатели болевой, температурной и тактильной чувствительности.

Для лечения ДПН применяются физиотерапевтические методики, такие как магнитотерапия, чрескожная электрическая стимуляция нерва, лечебная гимнастика, бальнеотерапия, релаксационная терапия, акупунктура. Целью физиотерапии ДПН является оказание анальгетического, противовоспалительного действия, улучшение проведения импульсов по нервам, ускорение процессов регенерации нервных волокон, улучшение кровообращения в периневральных тканях.

Таким образом, диабет с развитием поздних осложнений в виде диабетической невропатии и синдрома диабетической стопы является глобальной эпидемией в связи с высокой распространенностью, имеющей ощутимые последствия для людей, социальной сферы и экономики. Это обуславливает актуальность проблемы поиска и разработки новых терапевтических приемов. Длительная терапия препаратом α-липоевой (тиоктовой) кислоты (Эспа-Липон) уменьшает неврологический дефицит и снижает риск развития синдрома «диабетической стопы» и ампутации конечности. Собранные к настоящему времени результаты позволяют считать антиоксидант Эспа-Липон как чрезвычайно перспективный препарат, обладающий протективным действием на механизмы развития невропатии и других осложнений диабета.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. *Сахарный диабет*, 1998, 1: 7–18.
2. Жулев Н.М. Невропатии: Руководство для врачей. СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2005, 416.
3. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности невропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу (EPIC Study). *Боль*, 2008, 3: 24–32.
4. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia*, 1998, 41: 1263–1269.
5. Dyck PJ, Katz KM, Karnes JL 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, 43: 817–824.
6. Kumar S, Ashe HC, Parnell LN et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetes: a population-based study. *Diabe Med.*, 1994, 11: 480–484.
7. Melton LJ, Dyck PJ, Thomas PK. In Diabetic Neuropathy. *Epidemiology*, 1999: 239–278.
8. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes. *New Engl J Med.*, 1995, 333: 39–84.
9. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*. 1978, 1: 168–188.
10. UKPDS: Intensive blood glucose with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet*. 1998, 352: 837–853.
11. Young MJ, Boulton AJM, MacLeod AF et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom

- hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993, 36: 150–154.
12. Яхно Н.Н. Боль. Руководство для врачей и студентов. М., 2009. 304 с.
  13. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008, 136: 380–387.
  14. Torrance N, Smith BH, Bennett MI et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *Pain*. 2006, 7: 281–289.
  15. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях: Руководство для врачей. М.: МИА, 2009, 488 с.
  16. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J et al. Sensory neuropathy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol*. 1990: 633–643.
  17. Prevalence of Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration: Identification of Potential Risk Factors – A Population-Based Study. Manes Ch, Papazoglou N, Sossidou E et al. 14, 2002, Wounds, T. 1: 11–15.
  18. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen VK et al. 38, 1989, *Diabetes*: 1456–1461.
  19. Tesfaye S, Chaturvedi N, Simon EM et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *The New England Journal of Medicine*. 2005, 4, 352: 341–350.
  20. Sorensen L, Molyneux L, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002, 57: 45–51.
  21. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy: DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabet Med*. 1993, 10: 82–86.
  22. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006, 29: 1518–1522.
  23. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman R.F. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care*. 1994, 17: 1172–1177.
  24. Левин О.С. Полиневропатии. М.: МИА, 2011. 496 с.
  25. Pittenger GL, Malik RA, Burcus N, Boulton AJ, Vinik AI. Specific fiber deficits in sensorimotor diabetic polyneuropathy correspond to cytotoxicity against neuroblastoma cells of sera from patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999, 22: 18.
  26. Srinivasan S, Stevens MJ, Sheng H, Hall KE, Wiley JW. Serum from patients with type 2 diabetes with neuropathy induces complement-independent, calcium-dependent apoptosis in cultured neuronal cells. *J Clin Invest*. 1998, 102: 1454–1462.
  27. Stokrov IA, Bursa TR, Drepa OI et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study. *Acta diabetologica*. 2003, 2, 40: 375–379.
  28. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001, 414: 813–820.
  29. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes*. 2005, 54: 1615–1625.
  30. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: Past, present and future. *Diabetes*. 1995, 44: 1355–1361.
  31. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993, 329: 977–986.
  32. Azad N, Emanuele NV, Abaira C, Henderson WG et al. The effects of intensive glycemic control on neuropathy in the VA Cooperative Study on Type II Diabetes Mellitus (VACSDM). *J Diabetes Compl*. 1999, 13: 307–313.
  33. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008, 358: 580–591.
  34. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003, 348: 383–393.
  35. Pitale SU, Abaira C, Emanuele NV et al. Two years of intensive glycemic control and left ventricular function in the Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes Mellitus (VACSDM). *Diabet Care*. 2000, 23: 1316–1320.
  36. Ефимов А., Зуева Н., Скробонская Н. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез. *Лику України*. 2004, 11: 36–38.
  37. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М., 1989.
  38. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М., 1998: 138 с.
  39. Carrington AL, Abbott CA, Shaw JE, Vileikyte L, Van Schie CHM, Boulton AJM. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic neuropathy over a 6-year outcome period? *Diabetes Care*. 2002, 25: 2010–2015.
  40. Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. [авт. книги] Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Gries FA. Thomas PK.: ClassDiabetic Neuropathy. Stuttgart : Thieme, 2003: 175–177.
  41. Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997, 46: 54–57.
  42. Dyck PJ. Severity and staging of diabetic polyneuropathy. [авт. книги] Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Gries FA. Diabetic Neuropathy. Stuttgart: Thieme, 2003: 170–175.
  43. Северина Т.И., Тарасов А.В., Трельская Н.Ю., Шилова О.Л., Дрометр А.В. Результаты применения тиоктацида в лечении диабетической нейропатии у больных СД 1 типа. *Сахарный диабет*. 2000, 4: 33–35.
  44. Строков И.А., Строков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктацид в лечении диабетической полиневропатии. *Трудный пациент*. 2008, 12: 19–23.
  45. Строков И.А., Козлова Н.А., Мозолевский Ю.В. и др. Эффективность внутривенного введения триметамоловой соли тиоктовой (α-липовой) кислоты при диабетической невропатии. *Журнал неврология и психиатрия*. 1999, 99, 6: 8–22.
  46. Salinithone S, Yadav V, Schillace RV et al. Lipoic acid attenuates inflammation via cAMP and protein kinase A signaling. *PLoS One*. 2010, 9, 5: 13058.
  47. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006: 553.
  48. Белоусов Ю.Б., Афанасьева Е.В., Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Применение тиоктовой кислоты в терапии диабетической полиневропатии. *Качественная клиническая практика*. 2011, 1: 85–91.
  49. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy Are Improved With Lipoic Acid (The SYDNEY Trial). *Diabetes Care*. 2003, 26: 770–776.
  50. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic Res*. 1999, 31: 17.
  51. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau K et al. And the ALADIN Study group: treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α-lipoic acid. *Diabetologica*. 1995, 38: 1425–1433.
  52. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicentre randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Diabetes Care*. 1999, 22: 1296–1301.
  53. Ziegler D, Nowak H, Kempler P et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2004, 21: 114–121.
  54. Ziegler D, Ametov A, Barinov A et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006, 29: 2365–2370.
  55. Ziegler D, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1997, T. 2, 46: 562–566.
  56. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur. J. Endocrinol*. 2012, 167: 465–471.
  57. Меньщикова Е.Г., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008. 284.
  58. Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi. Med. J*. 2011. 32. 6: 584–588. *Saudi. Med. J*. 2011, 6, 32: 584–588.
  59. Porasuphatana S, Suddee S, Nartnampong A et al. Glycemic and oxidative status of patients with type 2 diabetes mellitus following oral administration of alpha-lipoic acid: a randomized double-blinded placebo-controlled study. *Asia Pac. J. Clin. Nutr*. 2012, 1, 21: 12–21.
  60. Wang L, Wu CG, Fang CQ et al. The protective effect of α-Lipoic acid on mitochondria in the kidney of diabetic rats. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2013, 2, 6: 90–97.
  61. Трахенберг Ю.А., Миленьяк Т.М., Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Изучение эффективности альфа-липовой кислоты у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и непролиферативной диабетической ретинопатией. *Сахарный диабет*. 2006, 3: 39–41.
  62. Heinisch BB, Francesconi M, Mittermayer F et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. *Eur. J. Clin. Invest*. 2010, 2, 40: 148–154.
  63. Haritoglou C, Gerss J, Hammes HP et al. Alpha-lipoic acid for the prevention of diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2011, 3, 226: 127–137.
  64. Недосугова Л.В. Альфа-липовая кислота (Эспа-Липон) в комплексном лечении диабетической нейропатии. *Международный эндокринологический журнал*. 2007, 8, 2: 49–51.
  65. Белова А.Н. Нейрореабилитация. М., 2003, 734.
  66. Бреговский В.Б. Больные формы диабетической полиневропатии нижних конечностей: современные представления и возможности лечения (обзор литературы). *Боль*. 2008, 1: 29–34.
  67. Строков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии. *Неврологический журнал*. 2001, 6: 47–54.
  68. Клиническое исследование Espalipon II. Дозировка 600 мг (№ исследования 616-14-94-002 02.05.1995).