

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Сахарный диабет является одним из частых заболеваний. В статье описана актуальная проблема современной неврологии – диабетические нейропатии. Приведена классификация поражений центральной и периферической нервных систем при сахарном диабете. Углубленно описаны такие заболевания, как дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия, диабетическая энцефалопатия, острые нервно-психические расстройства, цереброваскулярные заболевания и особенности когнитивных нарушений при сахарном диабете. Большое внимание уделено тактике ведения пациентов с этими формами. Отдельно рассмотрено место препаратов альфа-липоевой кислоты в терапии диабетических поражений нервной системы.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетические нейропатии, альфа-липоевая кислота.

N.V. PIZOVA, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia
CLINICAL MANIFESTATIONS OF NERVOUS SYSTEM IMPAIRMENTS IN DIABETES MELLITUS

Diabetes mellitus is one of the frequent diseases. The article describes diabetic neuropathy as the actual problem of modern neurology. It also provides the classification of central and peripheral nervous system impairments in diabetes mellitus and detailed description of such diseases as distal symmetric sensorimotor polyneuropathy, diabetic encephalopathy, acute neuro-psychic disorders, cerebrovascular diseases and features of cognitive impairment in diabetes mellitus. Great attention is paid to the tactics of managing patients with above forms. The role of alpha-lipoic acid products in the treatment of diabetic impairments of the nervous system is thoroughly considered.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic neuropathies, alpha-lipoic acid.

Сахарный диабет (СД) является одним из частых заболеваний, при котором развиваются различные неврологические осложнения. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. СД страдало более 370 млн человек во всем мире. Прогнозируется, что к 2030 г. это число возрастет до 366 млн [1]. В России, по данным Государственного регистра больных СД, на 01.01.2015 г. зарегистрировано 4,1 млн пациентов [2]. Широкое распространение СД в популяции и широкий спектр его осложнений дают основание рассматривать СД как одну из наиболее значимых на сегодня медико-социальных проблем.

Нейропатии являются одним из наиболее частых проявлений СД [3]. Диабетическая нейропатия (ДН) приводит к значительной нетрудоспособности и заболеваемости, вызывает сильные боли, потерю способности к передвижению и повышает риск образования незаживающих язв и ампутаций [4–6]. ДН у пациентов с СД выявляется в 10–50% случаев [4]. Приблизительно у 10% пациентов нейропатию выявляют во время постановки диагноза СД; более чем у половины взрослых пациентов с СД нейропатия развивается спустя несколько лет [7, 8]. Примерно у 50% пациентов с СД встречается бессимптомная форма ДН, а болевой синдром наблюдается в 10–20% случаев и относится к наиболее тяжелым про-

явлениям ДН [9–11]. По данным исследования, проведенного в Великобритании [12], общая распространенность хронической (более 1 года) болевой периферической нейропатией среди больных СД составила 16,2% по сравнению с 4,9% в общей популяции. Частота заболевания одинакова как при СД1, так и при СД2 [7]. Тяжесть нейропатии взаимосвязана с длительностью заболевания, возрастом пациента, метаболическим контролем, наличием артериальной гипертензии и гиперлипидемии [13]. У пациентов с длительностью СД более 10 лет примерно в 20% случаев выявляется хроническая нейропатическая боль [14]. В настоящее время показано, что нейропатия является независимым фактором риска для язвообразования на ногах и их ампутации [6, 15].

СД может вызывать развитие несколько различных типов нейропатии. Выделяют формы с поражением центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС). Периферическая нейропатия включает следующие формы [16]:

- дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия;
- нейропатия с преимущественным поражением малых волокон;
- острая болевая дистальная сенсорная полинейропатия;
- автономная нейропатия;

- диабетическая нейропатическая кахексия;
- гипогликемическая нейропатия;
- лекарственно-индуцированная нейропатия (инсулиновый неврит);
- полирадикулопатии;
- диабетическая радикулоплексопатия;
- мононейропатии;
- краниальные нейропатии.

Дистальная симметричная полинейропатия является наиболее часто встречающейся формой ДПН и составляет до 75% от всех диабетических нейропатий [17]. Одной из основных причин развития ДП является повышенный уровень глюкозы [8, 18]. ДП проявляется в дистальных отделах конечностей. В начале заболевания поражаются малые немиелинизированные волокна, что приводит к потере болевой и температурной чувствительности и появлению нейропатической боли [19].

К характерным симптомам нейропатической боли относят жгучую, стреляющую, колющую и ноющую боль, аллодинию (возникновение боли в ответ на стимулы, которые в норме не провоцируют боль), парестезию (возникновение ощущения или покалывания при отсутствии стимулов) и гиперестезию (стимул порождает ощущение, которое сильнее, чем в норме, но не достигает уровня боли), судороги и ночные обострения [14]. У пациентов могут наблюдаться симптомы поражения больших сенсорных волокон, включая утрату общей чувствительности и нарушение равновесия вследствие потери проприоцептивной чувствительности [19]. С течением времени наблюдается непрерывное прогрессирование ДП с вовлечением в процесс больших и малых нервных волокон и распространением симптомов проксимально по типу «носков». У каждого конкретного пациента скорость прогрессирования заболевания зависит от стажа гипергликемии, возраста, наличия гипертензии и гиперлипидемии [13, 20]. У пациентов выявляются признаки вегетативной невропатии в виде гипогидроза, сухости кожи, вазомоторных нарушений и снижения температуры стоп. Слабость мышц обычно легко выраженная, но у некоторых пациентов дистальная сенсорная невропатия сочетается с проксимальной слабостью и атрофиями [21]. ДП диагностируется на основании наличия дистальных симметричных сенсорных симптомов и целевого неврологического исследования, подтверждающего наличие сенсорных, моторных и рефлекторных изменений по дистальному симметричному типу. Ввиду того, что наиболее ранним и характерным проявлением ДП является снижение порога вибрационной чувствительности, целесообразно проводить его оценку ежегодно при помощи биотензиометра или градуированного камертона с частотой 128 Гц. Исследование тактильной чувствительности проводят с помощью волосковых монофиламентов весом 10 г, при этом следует избегать зон гиперкератоза и изъязвлений. Кроме того, необходимо провести дополнительное обследование, чтобы исключить другие, поддающиеся лечению причины нейропатии, такие как почечная недостаточность, дефицит витамина B12 и недостаточная функция щитовидной железы [22].

Клинический пример. Пациент В. 56 лет. Жалобы на симметричное онемение в стопах с уровня нижней трети голени, сопровождающееся эпизодически болевыми ощущениями жгучего характера, преимущественно в ночное время, и нарушением ночного сна. Из анамнеза известно, что симптомы имеют медленное прогрессирование в течение примерно 3–4 лет. СД – в течение 5 лет. Обычный уровень сахара 7–8 ммоль, эпизоды повышения до 23 ммоль/л. Гликозилированный гемоглобин 10,2%. При ЭНМГ выявлены признаки, указывающие на демиелинизирующую полинейропатию моторных и сенсорных нервов. Вызванный кожно-симпатический потенциал с ног не получен, с рук имеет значительно сниженную амплитуду. По результатам ЭНМГ отмечена дисперсия моторных ответов с рук и ног и снижение скорости распространения возбуждения (*рис.*).

При неврологическом осмотре обращает на себя внимание выпадение ахилловых рефлексов, снижение коленных рефлексов. Гипестезия стоп и голеней по типу «носков», а также кистей рук по типу «перчаток». Карпорадиальные и биципитальные рефлексы снижены. Со стороны черепно-мозговых нервов – без особенностей. В позе Ромберга легкое покачивание. Координационные пробы при выполнении с открытыми глазами – без особенностей, при закрытых – неуверенно.

Пациент в течение 6 месяцев получал препараты тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сут, витамины группы В и антидепрессант (амитриптилин). На фоне проводимой терапии через 6 месяцев отмечено улучшение показателей скорости распространения возбуждения, уменьшение выраженности дисперсии моторного ответа, увеличение амплитуды моторного ответа.

Известно, что СД является важнейшим независимым фактором риска развития всех форм цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Сердечно-сосудистые осложнения – причина смерти более 60% больных СД2 [23, 24]. На основании проведенных широкомасштабных исследований было установлено, что СД повышает риск развития мозгового инсульта в 2–6 раз, транзиторных ишемических атак – в 3 раза по сравнению с таковым риском в общей популяции. Риск развития сердечно-сосудистых катастроф значительно увеличивается при сочетании СД с другими факторами риска (артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, ожирение), что нередко наблюдается у данной когорты пациентов [25–28]. В 50–80% случаев СД2 сочетается с АГ, что существенно увеличивает риск развития осложнений [29]. СД ускоряет развитие атеросклероза, который служит морфологической основой ИБС и цереброваскулярных заболеваний [30–33]. Эндотелиальная дисфункция выявляется на ранних этапах атерогенеза и характеризуется нарушением эндотелий-зависимой релаксации сосудов [31–34]. Патогенетическую основу развития ЦВЗ у больных с диабетом обуславливает генерализованное поражение при СД мелких сосудов (микроангиопатия), сосудов среднего и крупного калибра (макроангиопатия). В результате развивается так называемая диабетическая ангиопатия, наличие и выраженность которой определяют течение и прогноз заболевания.

Установлено, что изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венулах) носят специфический для СД характер, а в крупных – расцениваются как ранний и распространенный атеросклероз [25, 35–38].

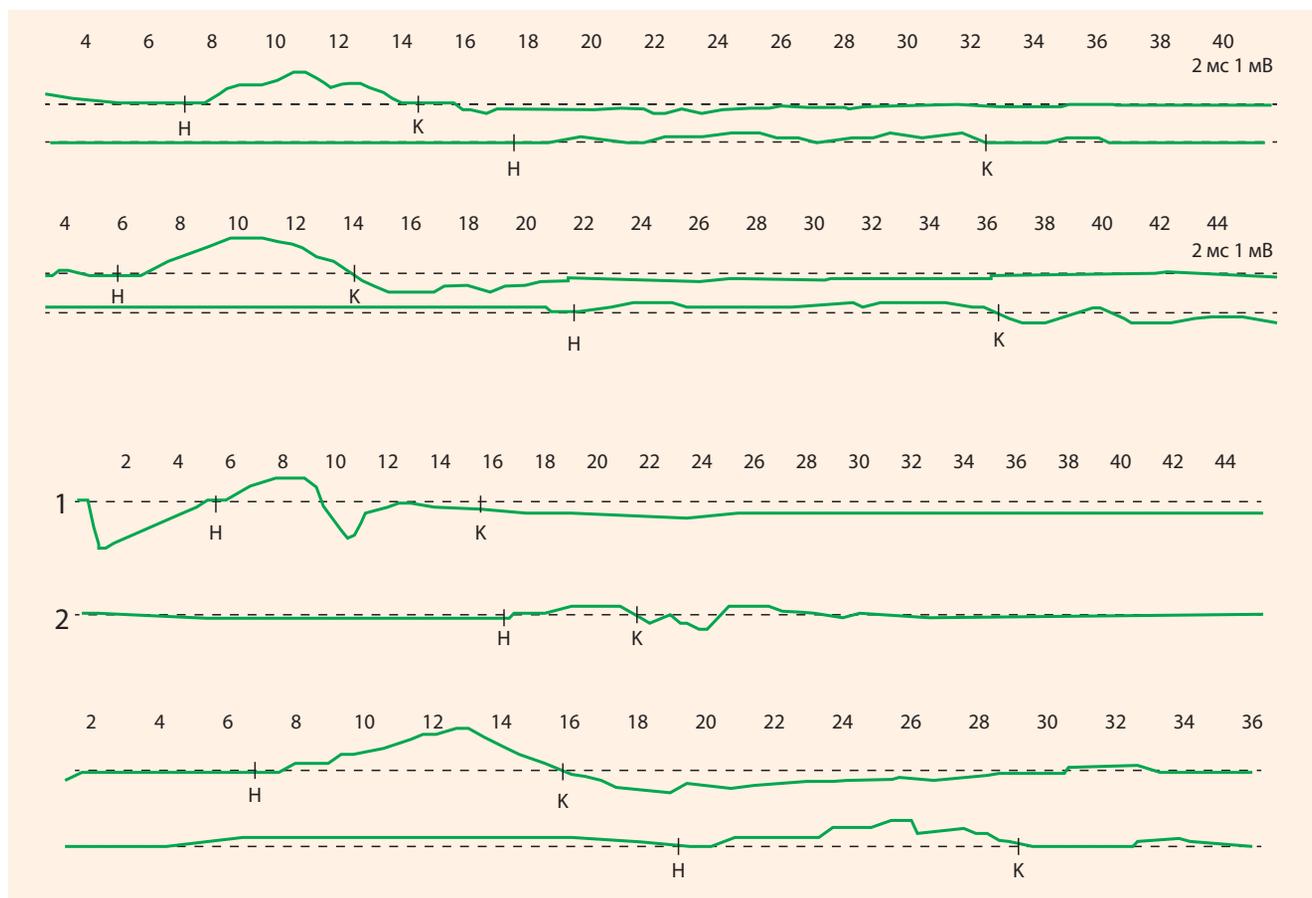
О снижении когнитивных функций у пациентов с СД известно с 1922 г., когда W.R. Miles и H.F. Root выявили связь между этой патологией и СД [39]. С тех пор проведено много исследований, которые показали, что при нейропсихологическом тестировании у пациентов с СД2 отмечаются более низкие результаты, чем у пациентов с нормогликемией (в сравнимых по возрасту группах) [40].

Несмотря на то что на долю СД1 приходится не более 10% от всех случаев заболевания, он является наиболее тяжелой его формой. В детском и подростковом возрасте уже на ранних стадиях заболевания СД1 является фактором риска развития хронической цереброваскулярной патологии. С учетом прогрессирующего характера поражения ЦНС значимая роль отводится ранней диагностике когнитивных нарушений (КН), которые сопровождаются развитием функциональных и структурных изменений в ЦНС [41]. Выраженные метаболические нарушения, возникающие при СД1, являются основой для развития осложнений со стороны нервной системы [42]. Не вызывает сомнения возможность наличия взаимосвязи остро или хронически развивающихся изменений с гипер- или гипогликемией. М.Р. Чуйко и

соавт. в 2010 г. показали, что клинические проявления КН достоверно чаще наблюдались у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями и дебютировали в возрасте 26–35 лет [43]. Как одну из патогенетических причин КН некоторые ученые описывают диабетический кетоацидоз и хроническую гипергликемию [44]. На моделях животных с индуцированным СД1 было показано, что дефицит инсулина играет важную роль в апоптозе нейронов, а также в развитии дегенеративных явлений в веществе головного мозга [45]. Морфологическим субстратом КН может быть диффузное двустороннее поражение белого вещества больших полушарий (лейкоареоз), которое связано с микроангиопатией [46]. При нейровизуализации головного мозга (особенно в стадии манифестации) встречались случаи выраженной церебральной атрофии, отдельные и множественные очаги пониженной плотности в коре полушарий и подкорковых субстанциях в сочетании с расширением ликворопроводящих путей – эти изменения были менее выражены, чем у пациентов с СД2 ($p < 0,01$) [47, 48]. В настоящее время установлено, что КН у пациентов с СД1 более выражены при ранней манифестации заболевания [49].

Особенностями нейропсихологического профиля у пациентов с СД2 являются снижение скорости психомоторных реакций, признаки поражения лобной доли,

Рисунок. Признаки демиелинизирующей полинейропатии моторных и сенсорных нервов по данным ЭНМГ



вербальной памяти, снижение скорости обработки информации, снижение речевой активности, нарушение внимания [50–52]. Память часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности, следствием чего являются проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания [50]. Отклонения когнитивных функций в большинстве случаев остаются легкими или умеренными, хотя они способны негативно влиять на качество жизни пациентов [53]. Многочисленные исследователи доказали, что у пожилых пациентов с СД2 результат примерно на 1–2 балла ниже, чем у лиц того же возраста без СД, а при проспективном наблюдении в течение 2 лет оценка по Краткой шкале оценки психического статуса у больных с СД снижается на 0,5 балла быстрее, чем у пациентов без СД [50, 53, 54]. У пациентов с СД риск развития деменции повышается в среднем в 1,6 раза; сосудистой деменции – в 2–2,6 раза, болезни Альцгеймера – примерно в 1,5 раза независимо от возраста начала СД [55, 56]. КН при СД обусловлены различными патогенетическими факторами, включающими хроническую гипергликемию, микро- и макрососудистые нарушения [57–59]. В экспериментальных исследованиях было убедительно показано, что гипергликемия оказывает непосредственное повреждающее воздействие на нейроны головного мозга и ускоряет нейродегенеративные процессы [60, 61]. Связанный с диабетом дефицит инсулина, или инсулинорезистентность, запускает каскад патологических реакций, приводящих в конечном итоге к нарушениям липидного обмена с формированием атеросклероза крупных и средних артерий [62]. Образование конечных продуктов гликозилирования белков и процессы свободнорадикального окисления приводят к микроангиопатии [63]. Кроме гипоксически-ишемических и дегенеративных изменений в головном мозге, на снижение когнитивных функций при диабете также могут влиять частые гипогликемические эпизоды, связанные с противодиабетической терапией [64].

Постановка правильного диагноза ДН, исключающего другие заболевания, поддающиеся лечению, и проведение надлежащей терапии имеют большое значение для предупреждения развития вторичных осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

В настоящее время нет лечения, которое убедительно предотвращало развитие ДН. Однако тяжесть ДН может быть снижена, особенно важно идентифицировать пациентов с преддиабетом и невропатией, поскольку ранняя коррекция может быть наиболее эффективной в этой популяции. Тем не менее лечение ДН должно включать: 1) лечение факторов риска; 2) соблюдение диеты и модификацию образа жизни и 3) применение лекарственных средств, воздействующих на различные звенья патогенеза ДН [65, 66].

Основой успешного лечения ДН является достижение и поддержание индивидуальных целевых уровней углеводного обмена. Эффективный контроль уровня гликемии при СД типа 1 и 2 показал многообещающие

результаты. По результатам исследования Diabetes Control and Complications Trial у пациентов СД1 а при должном контроле уровня гликемии отмечено снижение риска развития ДН на 69% при первичной профилактике в сравнении с обычным гликемическим контролем. Применение интенсивной терапии также выявило снижение риска на 57% при вторичной профилактике ДН [67]. Результаты исследования Prospective Diabetes Study в Великобритании (UKPDS) показали, что улучшение гликемического контроля у пациентов с СД2 может снизить риск развития ДН и других микрососудистых осложнений [68].

Международной диабетической федерацией (2017) [69] определены основные лекарственные средства, используемые в терапии ДН. В то же время Международная диабетическая федерация (2017 г.) отмечает, что:

- 1) эти препараты были исследованы и нет текущих данных, которые ясно демонстрируют эффективность их использования при ДН;
- 2) ни один из этих препаратов не был одобрен для лечения ДН Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA).

Одним из лекарственных средств для патогенетической терапии ДН являются ингибиторы альдозоредуктазы. Они блокируют накопление сорбитола, фруктозы и снижение миоинозитола в нервных окончаниях, что подтверждено оптимизацией нервной проводимости, особенно в эксперименте. Препараты, используемые в клинической практике (Statil, Sorbinil, Alredase, Tolrestat, Ponalrestat, Zenarestat, Zopolrestat), по результатам клинических исследований продемонстрировали минимальный эффект при манифестной невропатии и значимый превентивный эффект в отношении прогрессии поражения нервов [70]. В то же время длительный прием ингибиторов альдозоредуктазы не приводит к снижению риска ампутаций, восстановлению чувствительности, уменьшению симптомов ДН, улучшению качества жизни [71]. Поскольку диагностика доклинических стадий ДН затруднена и, как правило, проводится с запозданием, после появления клинических признаков заболевания, применение ингибиторов альдозоредуктазы в патогенетической терапии ограничено [72–74].

Эндотелиальная дисфункция при СД приводит к уменьшению эндоневрального кровотока, вызывая гипоксию нервов. Применение сосудорасширяющих препаратов было направлено на улучшение нервной функции. К ним относятся блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ-I) и нитраты [75].

Аминогуанидин, ингибитор неферментного гликирования структурных компонентов нервного волокна, показал некоторые положительные эффекты при экспериментальной ДН [76, 77].

Рост нейронов стимулируется факторами роста нервов (NGF) и нейротрофическими факторами. Аналоги NGF и АСТН обычно присутствуют в нейронных мембранах и, как известно, способствуют регенерации нейронов. Рекомбинантный фактор роста человеческого нерва

(Recombinant human nerve growth factor) также исследуется в различных клинических испытаниях [78, 79].

Тиоктовая кислота – эндогенное витаминоподобное вещество, вырабатывается в организме здорового человека в печени и является мощным естественным антиоксидантом [80, 81]. В серии экспериментальных работ на различных моделях поражения периферической нервной системы показаны такие основные эффекты альфа-липоевой (АЛК) кислоты, как уменьшение окислительного стресса, улучшение эндоневрального кровотока и повышение скорости распространения возбуждения по периферическим нервам [82–84]. Помимо того, что АЛК обладает выраженным антиоксидантным эффектом, установлена ее способность повышать выживаемость шванновских клеток, обеспечивающих восстановление оболочки периферических нервов [85]. Наконец, в экспериментальных условиях было продемонстрировано, что применение АЛК обеспечивает угнетение процессов апоптоза вследствие ингибирования активности каспаз 3 и 9, благодаря чему в условиях повреждения обеспечивается сохранность тела нейронов и миелиновой оболочки аксонов [86].

Эффективность тиоктовой кислоты при ДН подтверждена в нескольких рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (ALADIN, ALADIN II, ALADIN III и др.) [87, 88]. Так, в исследовании ALADIN I определена оптимальная терапевтическая доза АЛК – 600 мг внутривенно (эффект меньшей дозы (100 мг) сравним с эффектом плацебо) и установлено снижение болевых ощущений, чувства жжения, онемения [89]. В другом исследовании (ALADIN II) доказано, что оральный прием АЛК в дозе 600 или 1200 мг в течение 2 лет (после пятидневного периода насыщения внутривенным введением) улучшает функцию нерва, увеличивая скорость проведения нервного импульса. При этом 89% пациентов в группе, получавшей 600 мг, и 94% в группе, получавшей 1200 мг АЛК в течение 2 лет, оценили переносимость препарата как хорошую и очень хорошую. Авторы сделали вывод о том, что переносимость препарата при длительном приеме сравнима с плацебо [87]. Схожие результаты получены в исследовании SYDNEY, в котором отмечено уменьшение характерных нейропатических симптомов с высокой степенью достоверности [90].

АЛК – потенциальный антиоксидант, работающий как в жирорастворимых, так и водорастворимых средах [91, 92]. Тиоловые соединения способны накапливаться в мозге и обладают выраженным антиоксидантным защитным действием в условиях гипоксии и ишемии. Антиоксидантное действие обусловлено наличием двух тиоловых групп в ее молекуле, а также способностью связывать молекулы радикалов и свободное тканевое железо. Показано, что для обеспечения протективного эффекта нейронов на стадии эксайтотоксичности при инсульте необходимо поддержание внутриклеточного глутатиона на должном уровне [93]. В клеточных культурах [94] и *in vivo* [95] показано, что применение АЛК увеличивает внутриклеточный уровень глутатиона на 30–70%. Кроме того, в эксперименталь-

ных работах [96] установлено, что АЛК может модулировать содержание оксида азота (NO) в ткани мозга.

Одним из первых препаратов АЛК, зарегистрированных в России, является Берлитион. Его высокая эффективность и безопасность доказаны многочисленными клиническими исследованиями зарубежных и отечественных авторов. Несомненное удобство нескольких форм выпуска Берлитиона позволяет подбирать индивидуальные схемы лечения пациентам в зависимости от тяжести состояния, терапевтических и профилактических целей. Берлитион® выпускается в форме концентрата для приготовления раствора для инфузий (300 или 600 мг) и таблеток (300 мг).

Клинические работы подтверждают способность тиоктовой кислоты редуцировать ишемию и реперфузионное повреждение сердечной мышцы и головного мозга [97]. По данным российского многоцентрового (20 исследовательских центров) проспективного открытого клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Берлитион® у больных в раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта было показано, что применение препарата в дозе 600 мг/сут в течение 2 месяцев эффективно и безопасно. Также было отмечено, что у пациентов с СД наблюдалась отчетливая положительная динамика восстановления когнитивных функций начиная уже с 1-го месяца терапии по всем тестируемым функциям по сравнению с пациентами без СД [98].

У пациентов с болевыми формами ДН для симптоматической терапии рекомендуются препараты с доказанной эффективностью, хотя эти рекомендуемые лекарственные средства уменьшают интенсивность боли, но не замедляют процесс прогрессирования ДН [99–101]. Используют антиконвульсанты (прегабалин – уровень доказательности А, габапентин и вальпроаты – уровень доказательности В); антидепрессанты (амитриптилин, венлафаксин и дулоксетин – уровень доказательности В); опиоиды (трамадол – уровень доказательности В); крем с капсаицином (уровень доказательности В). Также применяются витамины группы В, хотя до настоящего времени их лечебный эффект не может считаться окончательно доказанным. Немедикаментозные методы лечения включают лечебную гимнастику, рефлексотерапию, бальнеотерапию, магнитотерапию, чрескожную электронейростимуляцию, электростимуляцию спинного мозга, психотерапию и плацебо [102].

Таким образом, раннее выявление ДН и симптоматическое лечение этих состояний важны для пациентов. Данные различных исследований по ведению таких пациентов подтверждают необходимость обоснованного подхода к терапии СД с проведением эффективной коррекции метаболических и сосудистых механизмов возникновения и прогрессирования осложнений данного заболевания и особенно диабетических нейропатий.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Берлитион®

ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Эндогенный антиоксидант прямого и непрямого действия¹

- ❁ Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- ❁ Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов¹
- ❁ Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹



- 600 мг ампулы
- 300 мг ампулы
- 300 мг таблетки



Краткая информация по медицинскому применению лекарственных препаратов Берлитион®300 и Берлитион®600

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота. **Показания:** диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тиоктовой (α -липовой) кислоте или другим компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (для таблетированной формы). **Способ применения и дозы.** В начале лечения препарат назначают внутривенно капельно в суточной дозе 300–600 мг. Перед применением содержимое ампул разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 минут. Поскольку действующее вещество чувствительно к свету, раствор для инфузии готовят непосредственно перед применением. Защищенный от света раствор может храниться примерно в течение 6 часов. Курс лечения составляет 2–4 недели. Затем переходят на поддерживающую терапию таблетированной формой препарата (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) в дозе 300–600 мг в сутки. Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Возможно длительное применение препарата. Продолжительность курса лечения и необходимость его повторения определяются врачом.

Побочные эффекты. Со стороны нервной системы: изменение или нарушение вкусовых ощущений, диплопия, судороги. Со стороны системы гемостаза: пурпура, тромбоцитопатия. Со стороны обмена веществ: снижение уровня глюкозы в плазме крови (из-за улучшения усвоения глюкозы). Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, такие как кожная сыпь, крапивница (уртикарная сыпь), зуд, в единичных случаях — анафилактический шок. Местные реакции (при применении парентеральных форм): чувство жжения в месте введения. Прочие (при применении парентеральных форм): при быстром внутривенном введении наблюдались самопроизвольно проходящие повышение внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднение дыхания. **Условия хранения:** при температуре не выше 25°C, в защищенном от света месте. Не замораживать. Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.
2. Tesfaye S., Boulton A., Dyck P. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care* 2010; 33:2285–2293.
3. 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

Подробная информация о препаратах содержится в инструкциях по применению препарата Берлитион®300 № ПН011433/01-060711 с изменениями от 26.09.2014, препарата Берлитион®300 № ПН011434/01-020911 с изменениями от 06.06.2012, препарата Берлитион®600 № ЛП-001615-280312.

Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини». 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01. <http://www.berlin-chemie.ru>

RU_BER_06_2017. Одобрено 22.12.2017. Действителен до 12.2019



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

ЛИТЕРАТУРА

- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004 May, 27(5): 1047-53.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр больных сахарным диабетом в РФ: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-22./ Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. State Register of Diabetics in the Russian Federation: 2014 status and Development Prospects. *Sakharny Diabet*, 2015, 18 (3): 5-22.
- Martyn C, Hughes R. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1997, 62(4): 510-18.
- Dyck P, Thomas P. Diabetic Neuropathy. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, Co., 1999.
- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*, 1978, 1(3): 252-63.
- McNeely M, Boyko E, Ahroni J et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care*, 1995, 18(2): 216-9.
- Dyck PJ, Kratz 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(4): 817-24.
- Feldman EL, Russell JW, Sullivan KA, Golovoy D. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol*, 1999, 12(5): 553-63.
- Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Давыдов О.С. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу (EPIC Study). *Боль*, 2008, 3: 24-32./ Yakhno NN, Kukushkin ML, Davydov OS, et al. The Russian epidemiological study of the prevalence of neuropathic pain, its causes and characteristics in the outpatient population who have consulted a neurologist (EPIC Study). *Bol*, 2008, 3: 24-32.
- Sorensen L, Molyneux L, Yue DK. Insensate versus painful diabetic neuropathy: the effects of height, gender, ethnicity and glycaemic control. *Diabet Res Clin Pract*, 2002, 57: 45-51.
- Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy: DiaCAN Multicenter Study Group. *Diabet Med*, 1993, 10: 82-6.
- Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med*, 2004, 21: 976-982.
- Malik RA. Can diabetic neuropathy be prevented by angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Med*, 2000, 32(1): 1-5.
- Benbow SJ, MacFarlane IA. Painful diabetic neuropathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 1999, 13(2): 295-308.
- Potter P, Maryniak O, Yaworski R, Jones I. Incidence of peripheral neuropathy in the contralateral limb of persons with unilateral amputation due to diabetes. *J Rehabil Res Dev*, 1998, 35(3): 335-9.
- Russell JW, Zilliox LA. Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2014, 20(5) Peripheral Nervous System Disorders): 1226-40.
- Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J*, 2006, 82: 95-100.
- Dyck P, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996, 55(12): 1181-93.
- Thomas P, Tomlinson D. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. Dyck P, Thomas P, eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993: 1219-50.
- Tesfaye S, Stevens L, Stephenson J et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*, 1996, 39(11): 1377-1384.
- Ropper AH, Samuels MA (eds). Adams and Victor's Principles of Neurology, ed 9. New York, McGraw-Hill, 2009, chapter 46.
- Poncelet A. An algorithm for the evaluation of peripheral neuropathy. *American Family Physician*, 1998, 57(4): 755-64.
- American Diabetes Association, National Heart, Lung and Blood Institute, Juvenile Diabetes Foundation International, National Institute of Diabetes and Kidney Disease, American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*, 1999, 100: 1132-1133.
- Дедов И.И., Александров А.А. Факторы риска ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2: роль гиперсимпатикотонии и возможности ее коррекции. Качество жизни. *Медицина*. 2003: 16-21./ Dedov II, Aleksandrov AA. Risk factors for coronary heart disease in patients with type 2 diabetes: the role of hypersympathicotonia and the possibility of its correction. The quality of life. *Medicine*. 2003: 16-21.
- Всемирное руководство по сахарному диабету 2 типа. *Укр. мед. вісник*, 2006, 3: 5-10./ Worldwide guidelines for type 2 diabetes mellitus. *Ukr. med. visnyk*, 2006, 3: 5-10
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham Study. *JAMA*, 1979, 241: 2035-2038.
- Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ*, 2002, 324: 939-942.
- Howard BV, Rodrigues BL, Bennett PH et al. Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*, 2002, 105: 132-137.
- Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. *Сахарный диабет*, 1998, 1: 7-18./ Dedov II. Diabetes mellitus in the Russian Federation: problems and solutions. *Sakharny Diabet*, 1998, 1: 7-18.
- Токмакова А.Ю., Староверова Д.Н. Современные методы ранней диагностики диабетической макроангиопатии. *Пробл. эндокринолог.*, 2005, 51(3): 39-40./ Tokmakova AY., Staroverova DN. Modern methods of early diagnosis of diabetic macroangiopathy. *Probl. endocrinol.* 2005, 51 (3): 39-40.
- Чазова Т.Е., Катхуря Ю.Б. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания: факторы риска, клинические особенности, диагностика. *Мед. помощь*, 2001, 5: 28-32./ Chazova TE, Kathuria YuB. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases: risk factors, clinical features, diagnostics. *Med. pomoshch*, 2001, 5: 28-32.
- Арутюнов Г.Л. Сахарный диабет и атеросклероз: какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? *Сердце*, 2004, 3(1): 36-38./ Arutyunov GL. Diabetes mellitus and atherosclerosis: what is the optimal strategy for suppressing the atherosclerotic process? *Serdtshe*, 2004, 3 (1): 36-38.
- Давыдов А.Л., Баранова Л.Ю. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных сахарным диабетом типа 2. *Пробл. эндокринолог.*, 2005, 51(3): 38./ Davydov AL, Baranova LYu. Features of histo- and ultrastructural organization of the myocardium and vessel wall in patients with type 2 diabetes. *Probl. Endocrinol.*, 2005, 51 (3): 38.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003: 220-222./ Dedov II, Shestakova MV. Diabetes. M., 2003: 220-222.
- Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1998, 65: 620-633.
- Маньковский Б.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания. *Новости медицины и фармации*, 2007, 216: 21-23./ Mankovsky BN. Diabetes mellitus and cerebrovascular diseases. *Novosti Mediciny i Farmacii*, 2007, 216: 21-23.
- Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000, 672 с./ Balabolkin MI. Diabetology. Moscow: Medicine, 2000, 672 p.
- Ефимов А., Зуева Н., Скробонская Н. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез. Ліки України. 2004, листопад, 36-38./ Efimov A, Zueva N, Skrobonskaya N. Diabetic angiopathies: etiology and pathogenesis. *Liki Ukrainy*, 2004, leaf fall, 36-38
- Miles WR, Root HF. *Arch Int Med*, 1922, 30: 767-770.
- Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 2008, 29(4): 494-511.
- Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, Ritterband LM, Magee JC, Cox DJ et al. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in schooled children with type 1 diabetes: a field study. *Diabetes Care*, 2009, 32(6): 1101-6.
- Xiao-jun Cai, Hui-qin Xu, Yi Lu. C-peptide and Diabetic Encephalopathy. *Chin Med Sci J*, 2011, 26(2): 119-25.
- Чуйко М.Р., Бодыхов М.К., Скворцова В.И. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2010, 5: 4-8./ Chuuko MR, Bodykhov MK, Skvortsova VI. Characteristics and features of the encephalopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Im. S.S. Korsakova*, 2010, 5: 4-8.
- Patino-Fernandez AM, Delamater AM, Applegate EB et al. Neurocognitive functioning in pre-school-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*, 2010, 11(6): 424-30.
- Biessels GJ, Luchsinger JA. Pathobiology of diabetic encephalopathy in animal models. Diabetes and the brain contemporary diabetes. N.Y.: Springer, LLC, 2010: 409-31.
- Brands AMA, Biessels GJ, De Haan EFH, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2005, 28: 726-35.
- Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, Lugar HM, Black KJ, White NH et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes*, 2011, 60 (11): 3006-14.
- Brands AM, Biessels GJ, Kappelle LJ, de Haan EH, de Valk HW, Algra A et al. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 23 (5): 343-50.
- Ho MS, Weller NJ, Ives FJ et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*, 2008, 153: 385-90.
- Strachan MWJ, Reynolds RM, Frier BM et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *Br Med J*, 2008, 88: 131-146.
- Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year

- period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabet Care* 2001, 24: 366-370.
52. Messier C. Impact of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes on cognitive aging. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(Suppl. 1): 26-30.
 53. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia*, 2006, 49: 1447-1448.
 54. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1): 64-74.
 55. Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia*, 1996, 39: 1392-1397.
 56. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology*, 1995, 45: 1161-1168.
 57. Строчков И.А., Моргоева Ф.Э., Строчков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. *PMЖ*, 2006, 9: 698-703. /Strokov IA, Morgoyeva FE, Strokov KI et al. Therapeutic correction of diabetic polyneuropathy and encephalopathy with Actovegin. *RMI*, 2006, 9: 698-703.
 58. Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения. *Сахарный диабет*, 2008, 1(38): 61-68. /Chugunov PA, Semenova IV. Diabetes mellitus and cognitive impairment. *Sakharnyy Diabet*, 2008, 1 (38): 61-68.
 59. Reaven G, Thompson L, Nahum D, Haskins E. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1990, 13: 16-21.
 60. Nielson KA, Nolan JH, Berchtold NC, Sandman CA, Mulnard RA, Cotman CW. Apolipoprotein-E genotyping of diabetic dementia patients: is diabetes rare in Alzheimer's disease? *J Am Geriatr Soc*, 1996, 44: 897-904.
 61. Sima AA, Kamiya H, Li ZG. Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes. *Eur J Pharmacol*, 2004, 490: 187-197.
 62. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 2002, 287: 2570-2581.
 63. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. М.: Медицина, 1989. 288 с. / Efimov AS. Diabetic angiopathies. M.: Medicine. 1989. 288 p.
 64. Wredling R, Levander S, Adamson U. Permanent neuropsychological impairment after recurrent episodes of severe hypoglycaemia in men. *Diabetologia*, 1990, 33: 152-157.
 65. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care*, 2011, 34(suppl 1): S11-S61.
 66. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, Said G, Richard JL, Working Group on the Diabetic Foot from the French-speaking Society of Diabetology: Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabetes Metab*, 2011, 37: 377-388.
 67. 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, 1993(329): 977-86.
 68. Group UP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 1998: 703-13.
 69. International Diabetes Federation. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals : International Diabetes Federation, 2017.
 70. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. *Diabetes*, 1995 Dec, 44(12): 1355-61.
 71. Oates PJ, Klioze SS & the Zopolrestat Diabetic Neuropathy Study Group. Chronic treatment with aldose reductase inhibitor zopolrestat suppressed sorbitol, but not fructose, in sural nerves of patients with diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 2007, 50(Suppl.1): S62(0136).
 72. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2011, 440 с. / Kotov SV, Kalinin AP, Rudakova IG. Diabetic neuropathy. M.: Publishing house Medical Information Agency LLC, 2011, 440 p.
 73. Tanenberg R, Schummer M, Green D, Pfeifer M. The Diabetic Foot, 6th ed. Mosby, 2001: 33-64.
 74. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia*, 2000, 43(8): 957-73.
 75. Malik RA, Williamson S, Abbott C, Carrington AL, Iqbal J, Schady W, Boulton AJ. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomized double-blind controlled trial. *The Lancet*, 1998 Dec 26, 352(9145): 1978-81.
 76. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *New England Journal of Medicine*, 1988, 318(20): 1315-21.
 77. Cameron NE, Cotter MA, Dines K, Love A. Effects of aminoguanidine on peripheral nerve function and polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*, 1992, 35(10): 946-50.
 78. Apfel SC, Arezzo JC, Brownlee M, Federoff H, Kessler JA. Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy. *Brain research*, 1994, 634(1): 7-12.
 79. Seckel BR. Enhancement of peripheral nerve regeneration. *Muscle & nerve*, 1990, 13(9): 785-800.
 80. Бустаманте Д., Лодж Д., Маркоччи Л., Тришлер Г. Метаболизм а-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии. *Междун. мед. журн.*, 2001, 2: 133-142.
 81. Rochette L, Ghibu S, Richard C, Zeller M, et al. Direct and indirect antioxidant properties of α -lipoic acid and therapeutic potential. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(1): 114-125.A
 82. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, Van Huysen C, Greene DA. Effects of DL- α -lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2000, 49(6): 1006-1015.
 83. van Dam PS, van Asbeck BS, Van Oirschot JF, Biessels GJ, Hamers FP, Marx JJ. Glutathione and α -lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(5): 417-424.
 84. Ford I, Cotter MA, Cameron NE, Greaves M. The effects of treatment with α -lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism*, 2001, 50(8): 868-875.
 85. Sun L, Chen Y, Wang X et al. The protective effect of α -lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(7): 961-973.
 86. Heitzer T, Finckh B, Albers S. Beneficial effects of α -lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2001, 31: 53-61.
 87. Reljanovic M, Reichel G, Rett K et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res*, 1999, 31(3): 171-9.
 88. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau RJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -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, 22(8): 1296-301.
 89. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALA-DIN Study). *Diabetologia*, 1995, 38: 1425-33.
 90. Ametov A, Barinov A, O'Brien P, Dyck PJ, Herman R, Litchy WJ et al, the SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid: The SYDNEY Trial. *Diabetes Care*, 2003, 26: 770-776.
 91. Monograph α -lipoic acid. *Alternative Med Rev*, 1998, 3/4: 308-10.
 92. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E et al. *Biochem. Pharmacol*, 1992, 44: 1637-49.
 93. Bridges RJ, Koh JY, Hatakski CG, Cotman CW. Increased excitotoxic vulnerability of cortical cultures with reduced levels of glutathione. *Eur J Pharmacol*, 1991, 192: 199-200.
 94. Busse E, Zimmer G, Schopohl B, Kornhuber B. Influence of α -lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneimittelforsch*, 1992, 42: 829-31.
 95. Han D, Trischler HJ, Packer L. α -lipoic acid increases intracellular glutathione in a human T-lymphocyte jurkat cell line. *Biochem Biophys Res*, 1995, 207: 258-64.
 96. Бурчинский С.Г. Стратегия антиоксидантной нейропротекции: новые возможности. *Здоровье Украины*, 2008, 19. /Burchinsky SG. The strategy of antioxidant neuroprotection: new opportunities. *Zdorovie Ukrainy*, 2008, 19.
 97. Cao X, Phillis JW. The free radical scavenger, α -lipoic acid, protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in gerbils. *Free Radical Research*, 1995, 23(4): 365-370.
 98. Стаховская Л.В., Шеховцова К.В., Кербииков О.Б. Антиоксидантная терапия в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (результаты исследования «ПОБЕДА»). *Consilium Medicum. Приложение Неврология*, 2009, 1: 27-31. /Stakhovskaya LV, Shekhovtsova KV, Kerbikov OB. Antioxidant therapy in the early recovery period of ischemic stroke (POBEDA study). *Consilium Medicum. Prilozhenie Neurologiya*, 2009, 1: 27-31.
 99. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
 100. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27: 629-638.
 101. Bril V, England J, Franklin GM et al. Evidencebased guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 2011, 76: 1758-1765.
 102. Левин О.С. Диабетическая полиневропатия: современные подходы к диагностике и патогенетической терапии. *Клиницист*, 2013, 2: 54-62. / Levin OS. Diabetic polyneuropathy: modern approaches to diagnosis and pathogenetic therapy. *Klinitsist*, 2013, 2: 54-62.