

И.А. СТРОКОВ¹, к.м.н., А.С. ФОКИНА², К.И. СТРОКОВ³, О.О. ДРОКОНОВА¹, к.м.н.

¹ Кафедра нервных болезней, ² кафедра эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ³ Городская поликлиника №62, филиал №1 г. Москвы

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

В статье рассматриваются вопросы патогенеза диабетической полинейропатии (ДПН), взаимосвязи метаболических и сосудистых факторов и патогенетической терапии ДПН, которая основана на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия, патогенетическая терапия ДПН, альфа-липоевая кислота

Поражение периферических нервов при сахарном диабете (СД) остается объектом тщательного изучения и обсуждения. Ежегодно проводятся симпозиумы Европейской группы по изучению диабетической нейропатии (NEURODIAB), в них принимают участие в т. ч. и российские специалисты. В 2009 г. ведущие эксперты по диабетической полинейропатии (ДПН) из многих стран мира провели в Торонто (Канада) совещание, на котором рассмотрели основополагающие вопросы по классификации, диагностическим критериям и лечению ДПН [35].

Интерес к самому распространенному осложнению СД связан с тем, что увеличение числа больных СД во всем мире приняло характер медицинской катастрофы. По мнению специалистов, высказанному в 2004 г., число больных СД в мире к 2030 г. должно было составить 366 млн человек [34], однако уже к 2012 г. число их достигло 370 млн. Согласно экспертным прогнозам, в 2030 г. в мире будет насчитываться 550 млн больных СД.

ДПН – заболевание, которое характеризуется прогрессирующей гибелью нервных волокон периферических нервов, нарушениями чувствительности различных модальностей, формированием язв стопы, снижением трудоспособности, ухудшением качества жизни и увеличением смертности больных сахарным диабетом [4, 7].

На совещании в Торонто генерализованные диабетические поражения периферических нервов предложено разделять на типичную форму ДПН (дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия), в основе патогенеза которой лежит нарушение метаболизма и кровотока в системе микроциркуляции [13, 36], и атипичную форму ДПН, к которой отнесли известные формы тонковолокнистых невропатий (острая болевая невропатия Эллиенберга и острая болевая невропатия, связанная с нормализацией углеводного обмена).

Сразу обращает на себя внимание термин – «атипичная форма ДПН». Даже не столь многочисленные исследования этих форм диабетического поражения периферических

нервов позволяют предполагать, что в основе развития этих вариантов ДПН лежат другие патогенетические механизмы [39]. Кроме того, не столь хорошо знакомые с современной литературой, практические врачи могут любые полинейропатии, которые фенотипически отличаются от «классической» ДПН у больных с СД, отнести к «атипичным» формам ДПН, не проводя необходимых исследований для исключения принципиально другой природы полинейропатии у больных СД. Отличные по патогенезу варианты полинейропатий (B12-дефицитная, воспалительные дизиммунные полинейропатии, наследственные полинейропатии, гипотиреоидные и др.) наблюдаются у 10% больных СД, а хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия была даже включена в классификацию диабетических полинейропатий [40]. Таким образом, термин «атипичная» ДПН представляется крайне неудачным.

Вторым предложением, вызывающим возражения, является разделение типичной ДПН на «возможную», «вероятную», «достоверную» и «субклиническую», причем первые три варианта предлагается использовать в клинической практике, а третий и четвертый варианты – в исследовательских работах. Лечение больных тесно связано со страховой медициной, а термины «возможная» и «вероятная» не слишком убедительны для страховых компаний. Эти термины могут вызывать вопросы не только у врачей, но и у больных.

Термин «достоверная» ДПН используется только в том случае, если больному проведено электромиографическое (ЭМГ) исследование и выявлено снижение скорости распространения возбуждения (СРВ) по периферическим нервам. Получается, что диагностика ДПН основана на ЭМГ характеристиках, но ведь диагноз полинейропатии не вызывает сомнений и в том случае, если имеются типичные сенсорные спонтанные феномены (боль, жжение, парестезии, онемение) и присутствует неврологический дефицит (снижение чувствительности, рефлексов, силы мышц). Во многих случаях ЭМГ бывает нужна только для дифференциального диагноза. Кроме того, нет ЭМГ показателей, которые сказали бы, что это именно диабетическая полинейропатия.

Таким образом, результаты экспертного совещания не только осветили современный взгляд на проблему ДПН, но и подняли целый ряд вопросов, требующих дальнейшего

обсуждения. В докладе экспертной комиссии особое внимание было уделено методам диагностики, позволяющим очень рано, зачастую еще на доклинической стадии ДПН, обнаружить вовлечение в патологический процесс тонких нервных волокон. Речь идет об инвазивном методе – биопсии эпидермального слоя кожи и неинвазивном методе – конфокальной микроскопии тонких нервов роговицы [15]. Развитие этих методов и их внедрение в клиническую практику необходимо для как можно более раннего применения терапии ДПН, тем более что была показана способность нервных волокон к регенерации на фоне лечения [16].

Вопрос о лечении ДПН был освещен в докладе экспертов менее подробно, хотя именно терапия ДПН вызывает большой интерес. В настоящее время доказано (исследования DCCT и DCCT-EDIC), что при 1-м типе СД хороший контроль гликемии с помощью интенсивной инсулинотерапии уменьшает риск развития ДПН. У больных 2-м типом СД не отмечено достоверного изменения вероятности развития ДПН [36]. Исследование ACCORD, в котором приняло участие большое число больных СД 2-го типа (по 5 500 больных в группе интенсивной терапии инсулином и группе традиционного лечения), показало возможность увеличения смертности в группе интенсивной инсулинотерапии при отсутствии существенного влияния на риск развития невропатий [37]. Хороший контроль гликемии необходим при лечении СД, но целесообразность патогенетической терапии ДПН не вызывает сомнений.

Патогенез ДПН определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к патологии волокон периферических нервов и нарушению функции микроциркуляторных сосудов с формированием ишемии и гипоксии. Взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов неоднократно рассматривалась в литературе [6, 14]. В 2001 г. Майкл Браунли обобщил экспериментальные и клинические данные о молекулярных и биохимических основах патогенеза ДПН, указав на конкретные механизмы нарушения метаболизма, приводящие к поражению нервных волокон и сосудов микроциркуляторной системы [13]. Ведущую роль в развитии патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах играет оксидантный стресс. Оксидантный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недостаточной активности собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных ферментов) организма, выступает запускающим фактором для нарушения обмена глюкозы. Основными факторами риска развития ДПН являются полиморфизм генов антиоксидантных ферментов, длительность СД, наличие артериальной гипертензии и гиперлипидемии [3, 5, 20, 26].

Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. В первую очередь используются препараты, обладающие антиоксидантным эффектом. Из этих препаратов наиболее хорошо доказана эффективность при ДПН альфа-липоевой кислоты. В России в аптечной сети имеется

много препаратов АЛК, из которых наибольший объем продаж у препарата Берлитион® (Берлин-Хеми/А.Менарини, Германия). Для удобства использования препарат выпускается в дозе 300 и 600 мг. АЛК может использоваться в виде внутривенных капельных инфузий и в таблетированной форме.

Альфа-липоевая кислота (АЛК) – естественный коэнзим митохондриального мультисистемного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование α -кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглутарат [23]. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования [21]. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+) и S(-) изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях. Вводимая в организм АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в частности за счет действия в качестве «ловушки» основного свободного радикала – супероксида. Дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, т. к. при хранении легко окисляется.

■ Патогенез ДПН определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к патологии волокон периферических нервов и нарушению функции микроциркуляторных сосудов с формированием ишемии и гипоксии

Экспериментальные исследования на крысах со стрептозотоциновым и наследственным СД показали, что АЛК 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 [12, 18, 19, 22, 25]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено 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- κ B, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [9, 11, 15, 17, 24]. Из проведенных экспериментальных и клинических исследований механизма действия АЛК можно сделать обоснованный вывод о том, что альфа-липоевая кислота действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ДПН.

Первым исследованием эффективности внутривенного введения АЛК, выполненным с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое), можно считать проведенное в Германии Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN)

[32]. У 328 амбулаторных пациентов с СД 2-го типа проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения АЛК. Больные были разделены на 4 группы: получавших АЛК в дозе 100 мг, 600 мг или 1 200 мг и группу плацебо (14 инфузий в течение 3 нед.). Основным критерием оценки ДПН служила шкала TSS (Total Symptom Score), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 ч основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии [8]. Счет по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1 200 мг АЛК достоверно снижался через 3 нед. по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ($p < 0,002$). Исследование ALADIN позволило сделать несколько важных выводов. Во-первых, была показана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной. Во-вторых, в контролируемом исследовании была доказана эффективность и безопасность лечения ДПН внутривенным введением АЛК. В дальнейшем в Германии проведено исследование ALADIN III, в котором у двух амбулаторных групп больных СД 2-го типа (167 и 174 пациента соответственно) на первой стадии применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение 3 нед. [31]. Исследование ALADIN III подтвердило уменьшение позитивной невропатической симптоматики и показало возможность уменьшения неврологического дефицита у больных СД 2-го типа с ДПН при внутривенном введении АЛК. Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SYDNEY проводилось в России с той же целью, что и исследование ALADIN [2, 10]. Обследовали с тестированием шкал TSS (ежедневно) и NIS (до и после лечения) 120 больных СД 1-го и 2-го типов с симптомной ДПН, которые получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг или плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 нед. Показана достоверная эффективность АЛК при внутривенном введении в отношении позитивной и негативной невропатической симптоматики. Эффективность амбулаторного 3-недельного внутривенного введения АЛК 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 показано также в исследовании Neurological Assessment of Thiocetic Acid II (NATHAN II Study) [30].

Стандартный метод и сроки введения АЛК в 4 исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [28]. Выявлен достоверно лучший эффект АЛК 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 АЛК, 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, т. к. в исследовании ALADIN шкала NIS не использовалась. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 нед. (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улуч-

шению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Первое определение эффективности таблеток АЛК относится к Oral Pilot (ORPIL) Study, в котором изучали эффективность приема в течение 3 нед. таблеток АЛК, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза 1 800 мг) в группе из 12 больных СД 2-го типа с ДПН, в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов [30]. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК ($p = 0,021$). Счет по шкале NIS достоверно уменьшался в группе АЛК 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 Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie (DEKAN) у 73 больных СД 2-го типа с нарушением вариабельности сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 мес. Выявлено достоверное увеличение вариабельности сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$). Частота побочных эффектов в группах достоверно не отличалась [31].

■ Основными факторами риска развития ДПН являются полиморфизм генов антиоксидантных ферментов, длительность сахарного диабета, наличие артериальной гипертензии и гиперлипидемии

В исследовании ALADIN III 509 амбулаторных больных СД 2-го типа с ДПН были разделены на 3 группы. Первая группа ($n = 167$) получала внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 нед., а затем таблетки АЛК по 600 мг 3 раза в день в течение 6 мес. Вторая группа ($n = 174$) – внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 нед., после чего переводилась на таблетки плацебо 3 раза в день в течение также 6 мес. 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 мес. между 1-й и 3-й группами. В исследовании, проведенном в России, было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 мес. [27]. Таким образом, целесообразность назначения после окончания курса внутривенного введения АЛК приема таблеток АЛК нуждается в дальнейшем подтверждении.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II [30]. Таблетки АЛК получали в течение 2 лет две группы больных СД 1-го типа и СД 2-го типа: одна группа ($n = 18$) получала АЛК в дозе 600 мг 2 раза

в день, вторая ($n = 27$) – в дозе 600 мг один раз в день, третья ($n = 20$) получала таблетки плацебо. Исследование показало увеличение CPB по чувствительному нерву ($n.suralis$) по сравнению с плацебо для обеих групп, получавших АЛК. Потенциал действия $n.suralis$ достоверно увеличился только в группе больных, получавших 600 мг АЛК ($p < 0,05$), а CPB по двигательному $n.tibialis$ достоверно возросло по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1 200 мг АЛК. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NIS.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании «Сидней-2» принимал участие 181 пациент из России и Израиля, которые получали АЛК один раз в день 600 мг (45 больных), 1 200 мг (47 больных) и 1 800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в течение 5 нед. после получения в течение одной недели плацебо (смотрели стабильность баллов по шкале TSS) [29]. Проведен анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе на 4,9 балла (51%), на 4,5 баллов (48%) во 2-й группе и 4,7 баллов (52%) в 3-й группе. 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 АЛК недозозависимое, и доза 600 мг АЛК в день была оптимальной с точки зрения соотношения риск/улучшение.

Крайне важный вопрос решался в исследовании Nathan-1. Уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики при использовании АЛК сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос, способен ли АЛК замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении, оставался открытым. В рандомизированном двойном слепом исследовании «Натан-1» 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг АЛК или плацебо в течение 4 лет. Контролировали шкалу NIS LL, 5 электрофизиологических тестов, вариабельность сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности (NIS LL + 7 тестов) [33]. Показано достоверное различие между группой, получавшей АЛК, и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости проведения возбуждения. Отмечено, что в группе больных, получавших АЛК, было, по данным шкалы NIS LL (шкала неврологического дефицита), достоверно меньше случаев ухудшения состояния и достоверно больше случаев улучшения состояния. Таким образом, АЛК может использоваться не только в виде коротких курсов для улучшения состояния больных, но и в виде длительной терапии с целью профилактики прогрессирования ДПН и предотвращения развития синдрома «диабетической стопы».

Можно сделать заключение, что многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема альфа-липовой кислоты у больных с ДПН.

Берлитион®

тиоктовая кислота

600 NEW

**ЭНДОГЕННЫЙ АНТИОКСИДАНТ
ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ¹**

Теперь 3 формы:

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

Широкая линейка доз и лекарственных форм¹

- Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии²
- Антиоксидантная защита нервных волокон от воздействия свободных радикалов³
- Способствует восстановлению болевой и тактильной чувствительности при диабетической полинейропатии³

Международное непатентованное название: тиоктовая кислота
Показания: диабетическая полинейропатия; алкогольная полинейропатия.
Противопоказания: повышенная чувствительность к тиоктовой (α-липоевой) 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 ампулы разводят в 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно медленно, в течение не менее 30 мин. 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 определяется 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 повышенные внутричерепного давления (чувство тяжести в голове) и затруднения 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 (от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12).
2. 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

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕДНАТИН
ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»
123117, Москва, Пресненская набережная, д. 10
Б1, «Башня на Набережной», блок 5
Тел.: (495) 785 01 00, факс: (495) 785 01 01
<http://www.berlin-chemie.ru>

Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению от 28.03.12, 06.07.11, 06.06.12.
Информация для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

На правах рекламы. berlin-chemie.ru. Издательство в печать 25.10.2013

Результаты проведенных клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих диабетическую полинейропатию, препаратами альфа-липоевой кислоты. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала), АЛК обычно вводится в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются 3 раза. Результаты исследования эффективности внутривенного введения АЛК у больных ДПН («Аладин») свидетельствуют о том, что использование большей дозы при внутривенном введении нецелесообразно, т. к. результат использования дозы 600 мг и 1 200 мг оказался аналогичным. Вместе с тем использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфу-

зий) не позволит в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных.

Можно считать обоснованным предложение по приему после окончания курса инфузий в течение 2–3 мес. таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1 200 и 1 800 мг) в таблетках, судя по результатам исследования «Сидней 2», не привело к более существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось.

В заключение хотим привести мнение участников экспертного совещания в Торонто [35]. «Альфа-липоевая кислота – единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в 9 рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью с уровнем доказательности – класс А».



ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. *Российские медицинские вестн*, 2001, 6 (1): 35-40.
2. Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полинейропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. *Фарматека*, 2004, 11 (88): 69-73.
3. 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: 345-348.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000.
5. Лаврова И.Н. Роль сосудистых и метаболических нарушений в развитии диабетической полинейропатии. Клинико-генетическое исследование. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
6. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981.
7. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии. *Русский медицинский журнал*, 1998, 12: 797-801.
8. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. [и др.] Клинические методы оценки тяжести диабетической полинейропатии. *Неврологический журнал*, 2000, 5: 14-19.
9. 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, 130 (10): 437-441.
10. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α -lipoic acid. *Diabetes Care*, 2003, 26 (3): 770-776.
11. Borcea V, Nourooz-Zadeh J, Wolff SP et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med*, 1999, 22: 1495-1500.
12. Borenshtein D, Ofri R, Werman M et al. Cataract development in diabetic sand rats treated with alpha-lipoic acid and its gamma-linolenic acid conjugate. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, 17: 44-50.
13. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001, 414: 813-820.
14. Cameron NE, Cotter MA. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes*, 1997, 46 (Suppl. 2): S31-S-37.
15. Haak ES, Usadel KH, 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, 58: 28-34.
16. Hammes HP, Du X, Edelstein D et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature Med*, 2003, 9: 1-6.
17. Hofmann MA, Bierhaus A, Zumbach MS et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- κ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes. *Diabetes Care*, 1998, 21: 1310-1316.
18. Melhem MF, Craven PA, Liachenko J et al. Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 108-116.
19. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 1995, 18: 1160-1167.
20. Nosikov VV, Strokov IA, Nikitin AG 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. In book of abstr. "14th Annual Scientific Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (NEURODIAB). Regensburg, Germany, 2004. P. 138.
21. Packer L, Witt EH, Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med*, 1995, 19: 227-250.
22. Ramrath S, Tritschler HJ, Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin. *Horm Metab Res*, 1999, 31: 632-635.
23. Reed LJ. Multienzyme complex. *Acc Chem Res*, 1974, 7: 40-46.
24. Sola S, Mir MQ, Cheema FA 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, 111: 343-348.
25. Stevens MJ, Obrosova I, Cao X et al. Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*, 2000, 49: 1006-1015.
26. Strokov 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 Diabetol*, 2003, 40: 375-379.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.