

Bioequivalence of a new sustained-release formulation of sodium valproate, valproate modified-release granules, compared with existing sustained-release formulations after once-, or twice-daily administration. *Pharmacotherapy* 2005;25(1):35–42.

8. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *Clinical guideline* 20.

NICE. London, 2004;73 p.

9. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006;47:1094–120.

10. Karceski S., Morrell M., Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion. *Epilepsy&Behavior* 2005;1–64.

11. Sillanpaa M. Carbamazepine. The treatment of epilepsy. Second edition. 2004. Shorvon S., Perucca E., Fish D. et al. Blackwell science 345–57.

12. Власов П.Н. Дифференциальная диагностика основных пароксизмальных состояний в практике невролога и терапевта. *Фарматека* 2008;5:91–4.

О.Е. Зиновьева

ММА им. И.М. Сеченова

## Препараты α-липоевой кислоты в лечении диабетической невропатии

### *P-LIPOIC ACID PREPARATIONS IN THE TREATMENT OF DIABETIC NEUROPATHY*

*O.E. Zinovyeva*

*I.M. Sechenov Moscow Medical Academy*

*The pathogenesis, diagnosis, and clinical signs of somatic and autonomic diabetic neuropathy (DN) are discussed. Based on the present views of the pathogenetic mechanisms of peripheral DN, the author provides evidence for the expedient use of p-lipoic acid preparations (Espa-lipon) in the therapy of this complication of diabetes mellitus. Treatment regimens are given depending on the stage of DN.*

**Key words:** *peripheral diabetic neuropathy, diagnosis, pathogenesis, clinical manifestations, p-lipoic acid.*

*Olga Evgenyevna Zinovyeva: zinovyevalga@yandex.ru*

Сахарный диабет (СД) — самое распространенное эндокринное заболевание. Количество больных СД неуклонно увеличивается во всех странах и, по данным ВОЗ, уже превышает 150 млн человек, а по прогнозам Международного института сахарного диабета, к 2010 г. достигнет 218,3 млн человек [1]. Ежегодно число больных СД увеличивается на 3%. В России за последние 15 лет оно возросло более чем в 2 раза, в отдельных регионах СД страдает 2–4% населения [2, 3]. Успехи в лечении СД типа 1 и 2 привели к значительному увеличению продолжительности жизни больных, которая сегодня составляет около 65 лет и лишь на 5–7 лет уступает средней продолжительности жизни в популяции в целом [3, 4]. В связи с этим все большее значение приобретают вопросы профилактики и лечения поздних осложнений СД, таких как диабетическая микро- и макроангиопатия, периферическая соматическая и автономная невропатия, которые могут приводить к инвалидизации и даже смерти больных.

Частота поражения периферической нервной системы при СД, по данным разных авторов, колеблется от 12 до 95% [1, 5]. Такой большой разброс показателей обусловлен особенностями обследованного контингента, критериями и методами диагностики. Наибольшая частота диабетической невропатии (ДН) отмечается в тех исследованиях, в которых в качестве стандарта диагностики используются электромиография (ЭМГ) и биотензиометрия (определение порога вибрационной чувствительности) [3, 5]. Разработана единая программа ЭМГ-обследования больных СД, включающая исследование скорости распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и чувствительным волокнам нервов

конечностей, определение амплитуды моторных и сенсорных ответов мышц кистей и стоп [6].

Цель ЭМГ — объективизация поражения различных структур периферического нейромоторного аппарата, определение ведущего патогенетического механизма и тяжести поражения, а также оценка эффективности терапии [3, 7, 8].

Использование современных нейрофизиологических методов исследования позволяет выявлять субклиническую (асимптомную) стадию поражения периферических нервов. В настоящее время выделяют следующие стадии полиневропатии [4]: 0 — полиневропатия отсутствует; 1 — асимптомная полиневропатия; 2 — клинически проявляющаяся полиневропатия; 3 — полиневропатия с выраженным функциональным дефектом.

Именно на субклинической стадии, когда повреждение периферических нервов носит обратимый характер, терапевтические мероприятия наиболее эффективны.

Широко используется в клинической практике классификация ДН, предложенная Р.Д. Дуск и соавт., согласно которой выделяют [9]:

1. симметричную дистальную полиневропатию с сенсорными, вегетативными и двигательными нарушениями;
2. симметричную проксимальную моторную невропатию;
3. асимметричную невропатию: краниальную, туннельную, множественную мононевропатию, туловищную радикулопатию и плексопатию;
4. смешанные формы.

К наиболее частым формам периферической ДН относится дистальная симметричная преимущественно сенсорная полиневропатия, клинические проявления которой отмечаются у 30—50% больных СД, в то время как субклинические нарушения, выявляемые при инструментальном обследовании, имеются более чем в 90% случаев [4, 10, 11]. Дистальная ДН характеризуется медленно прогрессирующим течением. Субъективные ощущения при ДН — боли, жжение, онемение, парестезии, болезненные судороги икроножных мышц. В типичных случаях отмечается нарушение всех видов чувствительности по полиневропатическому типу в дистальных отделах конечностей по типу «носков» и «перчаток». О поражении вегетативных волокон свидетельствуют трофические изменения кожи, ногтей, образование безболезненных язв. Расстройства болевой и температурной чувствительности, наблюдаемые у больных с дистальной ДН, а также трофические изменения в области голени и стоп привели к предположению, что дистальная симметричная ДН является невропатией тонких слабомиелинизированных волокон [12]. В то же время выявляемые у больных СД нарушения вибрационной чувствительности, снижение ахилловых рефлексов указывают на вовлечение в процесс толстых быстропроводящих нервных волокон. В развернутой клинической стадии заболевания отмечаются двигательные нарушения в виде слабости, преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей, сопровождающиеся умеренной гипотрофией мышц голени и стоп [3, 11]. Одним из частых симптомов дистальной ДН является боль, носящая невропатический характер и возникающая на любой стадии заболевания. Клинические варианты невропатической боли (дизестезическая, трункальная, мышечная) указывают на поражение различных типов волокон периферических нервов. Так, дизестезические (жгучие, стреляющие) боли, сопровождающиеся нарушениями поверхностной чувствительности и вегетативными расстройствами, свидетельствуют о преимущественном повреждении тонких волокон нервов конечностей [13]. У больных с клиническими проявлениями ДН чаще имеется сочетание различных вариантов невропатической боли, указывающее на повреждение как тонких слабомиелинизированных, так и быстропроводящих волокон периферических нервов. Дистальная симметричная ДН одинаково часто отмечается у больных СД типа 1 и 2. На ранних стадиях поражения преобладают сенсорные и вегетативные нарушения. По мере прогрессирования заболевания присоединяются двигательные нарушения в виде слабости в дистальных, а затем и в проксимальных отделах нижних конечностей, снижение мышечно-суставной чувствительности. Указанные клинические проявления свидетельствуют о диффузном повреждении волокон, входящих в состав периферических нервов.

Патогенез дистальной симметричной ДН сложен и является результатом взаимодействия многих факторов, к которым относятся различные метаболические, сосудистые, аутоиммунные, генетические нарушения и др. До недавнего времени патогенетические механизмы поражения нервной системы объясняли двумя основными взаимодополняющими теориями: метаболической и сосудистой. Доказана тесная взаимосвязь метаболических сдвигов и состояния эндоневрального кровотока [5, 14, 15].

В основе метаболической теории развития ДН лежит активизация полиолового пути превращения глюкозы с образованием сорбитола с помощью фермента альдозоредуктазы. Полиоловый путь активируется только в условиях гипергли-

кемии. Сорбитол, являясь мощным осморегулятором, накапливается в тканях, в том числе в шванновских клетках, вызывая их отек, набухание и гибель [16, 17]. Однако в последние годы установлено: сорбитол накапливается в столь малых концентрациях, что не может существенно влиять на осмотический градиент [18, 19]. Вместе с тем активация полиолового пути трансформации глюкозы способна влиять на состояние интраневрального кровотока, приводя к его снижению, развитию хронической гипоксии и как следствие — к функциональным и структурным изменениям нервов. Результаты исследований подтвердили нарушение при СД гексозаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена, усилением неферментного гликозилирования белков, включая белки периферических нервов, что приводит к нарушению их функции [2, 20]. Изменения происходят в различных белковых структурах нервного волокна, включая нейрофиламенты, являющиеся основными структурными составляющими аксонов. В экспериментах показано, что количество продуктов гликозилирования коррелирует с выраженностью поражения периферических нервов. В качестве связующего звена метаболических и сосудистых нарушений при СД большинство исследователей рассматривают оксид азота (NO), являющийся мощным локальным вазодилататором. Повышение активности альдозоредуктазы препятствует образованию NO, что приводит к нарушению кровоснабжения нервов [21]. В развитии ДН участвуют также простагландины, нарушение метаболизма которых вызывает нарастание тканевой гипоксии. Снижение синтеза простагландинов приводит к сужению интраневральных сосудов, агрегации тромбоцитов, нарастанию микроваскулярной ишемии и эндоневральной гипоксии. Кроме того, некоторые простагландины снижают ноцицептивный порог и участвуют в генерации болевого импульса [8].

Гипергликемия и недостаточность инсулина при СД приводят к развитию метаболического стресса, повышенному образованию свободных радикалов, нарушающих функции клеточных мембран, что вызывает расстройство функции нервной ткани. У больных СД отмечается недостаточность эндогенных антиоксидантных систем, накапливаются продукты свободных радикалов и перекисей, оказывающие токсическое действие на клеточные структуры, в том числе на нейрональные мембраны [9, 21]. Таким образом, доказана тесная взаимосвязь различных звеньев патогенеза ДН.

Многофакторный характер патогенеза ДН делает обоснованными различные подходы к ее лечению. Основное проявление СД — хроническая гипергликемия, запускающая каскад метаболических нарушений, в связи с чем первостепенное значение в лечении осложнений СД имеет коррекция углеводного обмена. В случаях острой гипергликемической болевой полиневропатии восстановление эугликемического состояния приводило к регрессу неврологической симптоматики [4, 7]. Результаты мультицентрового рандомизированного исследования (Diabetes Control and Complications Trial — DCCT), а также проспективного исследования больных СД в Великобритании (United Kingdom Prospective Diabetes Study — UKPDS) показали роль хронической гипергликемии в развитии поздних осложнений СД [4, 12]. По данным DCCT, интенсивная инсулиноterapia снижает риск развития клинических проявлений невропатии у больных СД типа 1 на 64% через 5 лет после начала строгого метаболического контроля. Нарушения СРВ по нервам и сим-

птомы автономной невропатии уменьшаются соответственно на 44 и 53%. Доказано, что поддержание нормальных показателей гликемии значительно уменьшает риск развития диабетической невропатии у больных СД типа 1. Вместе с тем столь жесткий контроль показателей углеводного обмена может сопровождаться увеличением частоты гипогликемических состояний, которые в свою очередь могут стать причиной развития невропатии [22].

Таким образом, остается актуальным поиск новых патогенетически обоснованных методов лечения поздних осложнений СД.

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений профилактики и лечения ДН является использование антиоксидантов, в первую очередь  $\alpha$ -липоевой кислоты. Результаты клинических испытаний показали эффективность препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты (Эспа-липон, тиоктадид, тиогамма, берлитион) в терапии ДН [18, 23, 24]. Лечебный эффект указанных препаратов можно объяснить следующими механизмами действия: стимуляцией синтеза фактора роста нервов, усилением регенерации нервных волокон и коллатерального спрутинга, улучшением метаболизма в нервах посредством нормализации активности Na-K-АТФазы [9, 21].

Согласно современным представлениям  $\alpha$ -липоевая кислота (тиоктовая кислота) рассматривается как витаминоподобное вещество, биологическая роль которого определяется его участием в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и других  $\alpha$ -кетокислот. Наличие тиоловых (сульфгидрильных) групп в молекуле  $\alpha$ -липоевой кислоты придает ей свойства антиоксиданта. Антиоксидантное действие  $\alpha$ -липоевой кислоты способствует более эффективной репарации молекул ДНК после повреждения в результате окислительного стресса. В основе окислительного стресса лежит нарушение равновесия между образованием активных форм кислородсодержащих радикалов и защитными антиоксидантными системами. К антиоксидантам относятся вещества, взаимодействующие со свободными радикалами и прерывающие процессы перекисного окисления, а также препятствующие развитию окислительных процессов. Первые сообщения о терапевтических эффектах липоевой кислоты появились в 1955 г. Впоследствии результаты исследований показали эффективность Эспа-липона в лечении болезней печени, сахарного диабета [25, 26], атеросклероза [27], а также в наркологии [28]. Хорошие результаты отмечены при терапии Эспа-липоном заболеваний периферической нервной системы: рассеянного склероза, травматической невропатии, алкогольной полиневропатии [29]. Способность  $\alpha$ -липоевой кислоты восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий, высвобождение цитохрома и гибель клеток является основанием для использования ее, в частности Эспа-липона, в гастроэнтерологии (гепатологии), эндокринологии [25], кардиологии [27].

Основные биологические свойства  $\alpha$ -липоевой кислоты:

- улучшение трансмембранного транспорта глюкозы с активацией процессов окисления глюкозы;
- уменьшение интенсивности процессов гликозилирования белка;
- антиоксидантный эффект;
- снижение концентрации жирных кислот в плазме;
- уменьшение содержания общего холестерина и его эфиров в крови;
- повышение устойчивости клеток к гипоксии;

- предупреждение ингибирования активности NO.

Благодаря указанным свойствам  $\alpha$ -липоевая кислота (Эспа-липон) нашла широкое применение в лечении СД и его осложнений, в первую очередь ДН, так как может одновременно воздействовать на несколько звеньев ее патогенеза (см. схему).

В настоящее время проведены крупномасштабные многоцентровые многолетние исследования эффективности препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты, в частности ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), которые показали высокую эффективность и безопасность препаратов этой группы в лечении ДН [15, 30].

В России препарат  $\alpha$ -липоевой кислоты Эспа-липон («Эспарма ГмбХ», Германия) широко используется в терапии ДН. Эспа-липон выпускается как в виде раствора для инъекций (300 или 600 мг), так и в таблетированной форме (600 мг). Данные многочисленных исследований позволили разработать схему лечения в зависимости от стадии полиневропатии [8, 27].

**Стадия ДН с выраженным функциональным дефектом:**

1-й этап — внутривенное введение Эспа-липона №15—20.

2-й этап — пероральный прием Эспа-липона в дозе 600 мг/сут длительно (не менее 3 мес).

**Стадия ДН без выраженного функционального дефекта:**

пероральный прием Эспа-липона в дозе 600 мг/сут в течение 2 мес.

Исследования показали, что на фоне терапии Эспа-липоном у пациентов с ДН отмечались уменьшение выраженности или регресс болевого синдрома и сенсорных нарушений, сопровождавшиеся увеличением СРВ по чувствительным и двигательным волокнам нервов [25]. Особенно значимой положительная динамика была на ранних стадиях ДН. У пациентов с выраженными сенсорно-моторными нарушениями лечение Эспа-липоном сопровождалось уменьшением зоны чувствительных расстройств, нарастанием силы в мышцах ног, однако СРВ по нервам конечностей, хотя и имела тенденцию к увеличению, не достигала нормальных значений. Для лечения невропатической боли в этих случаях использовались также адьювантные анальгетики (антиконвульсанты и трициклические антидепрессанты).

Особое значение имеет применение препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты, в частности Эспа-липона, при лечении автономной ДН, встречающейся у 30—70% больных СД [13, 22, 25, 31]. Одним из наиболее грозных поражений автономной нервной системы при СД является кардиальная невропатия, которая диагностируется у 70% пациентов с длительностью СД >10 лет и представляет непосредственную угрозу для жизни. Общий показатель летальности при наблюдении больных с диабетической кардиальной невропатией в течение 10 лет составил 29% [13]. Автономная ДН ухудшает прогноз инфаркта миокарда и повышает частоту бессимптомных поражений коронарных артерий. Даже при наличии субклинических форм автономной ДН высок риск развития безболевого инфаркта, ортостатической артериальной гипотонии, аритмии. Выявлена связь между нарушением автономной иннервации сердца и синдромом «внезапной смерти» при СД. В настоящее время доказана роль окислительного стресса в развитии кардиальной автономной невропатии, что делает патогенетически обоснованным применение препаратов  $\alpha$ -липоевой кислоты. В исследовании DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) уста-

# ЭСПА-ЛИПОН®



**антиоксидант  
гепатопротектор  
улучшает трофику нейронов**

**ЭСПА-ЛИПОН – препарат выбора  
в комплексном лечении и профилактике  
диабетических и алкогольных полиневропатий**

**ЭСПА-ЛИПОН – препарат:**

- с доказанной эффективностью действия
- безопасен при длительных курсах применения
- хорошо переносится больными
- улучшает качество жизни больных

**esparma®**

www.esparma-gmbh.ru

## ЭСПА-ЛИПОН®

этилендиаминовая соль  $\alpha$ -липоевой кислоты

Показания:

- диабетическая полиневропатия
- алкогольная полиневропатия

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Тиоктовая кислота ( $\alpha$ -липоевая кислота) — эндогенный антиоксидант (связывает свободные радикалы), в организме образуется при окислительном декарбоксилировании  $\alpha$ -кетокислот. В качестве кофермента митохондриальных мультиферментных комплексов участвует в окислительном декарбоксилировании пировиноградной кислоты и  $\alpha$ -кетокислот.

Способствует снижению концентрации глюкозы в крови и увеличению уровня гликогена в печени, а также преодолению инсулинорезистентности. По характеру биохимического действия близка к витаминам группы В. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени. Оказывает гепатопротекторное, гипополидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Улучшает трофику нейронов.

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

У больных сахарным диабетом, особенно в начале лечения, необходим частый контроль концентрации глюкозы в крови. В отдельных случаях требуется снижение дозы гипогликемических средств. Возможно внутримышечное применение препарата, но его доза при инъекции в одно и то же место не должна превышать 50 мг (2 мл). Во время лечения необходимо строго воздерживаться от употребления алкоголя, так как терапевтический эффект  $\alpha$ -липоевой кислоты ослабляется при воздействии алкоголя.

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены);
- беременность и период грудного вскармливания.

### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

**Аллергические реакции:** крапивница или экзема в месте инъекции; анафилактический шок при быстром введении. **ЦНС:** после быстрого внутривенного введения в отдельных случаях возможны судороги, диплопия. **Система кровообращения:** после внутривенного введения в отдельных случаях возможны точечные кровоизлияния в слизистые оболочки и кожу, нарушение функции тромбоцитов. **Эндокринная система:** гипогликемия (в связи с улучшением усвоения глюкозы). **При нарушении техники внутривенного введения:** при слишком быстром введении возможны ощущение тяжести в голове и затруднение дыхания.

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

$\alpha$ -липоевая кислота (в виде раствора для инъекций) приводит к снижению эффекта цисплатина. При одновременном применении с инсулином и другими пероральными антидиабетическими средствами наблюдается усиление гипогликемического эффекта.

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

**Взрослые.** Тяжелые формы диабетической полиневропатии. Один раз в сутки в виде внутривенных капельных инъекций (инфузий) от 24 до 48 мл раствора для инъекций в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия (что соответствует приему от 600 до 1200 мг  $\alpha$ -липоевой кислоты в сутки) в зависимости от тяжести поражения и массы тела больного. Раствор для инъекций рекомендуется применять в течение 24 недель. Растворы для инфузий следует вводить в течение 50 минут, приготовленные растворы необходимо хранить в защищенном от света месте и использовать максимально в течение 6 часов после приготовления. Далее следует перейти на поддерживающую терапию в форме таблеток в дозе от 600 до 1200 мг в сутки. Минимальный срок лечения таблетками — 3 месяца.

**Подростки.** Тяжелые формы диабетической полиневропатии. Один раз в сутки в виде внутривенных капельных инъекций (инфузий) от 12 до 24 мл раствора для инъекций в 250 мл изотонического раствора хлорида натрия (что соответствует приему от 300 до 600 мг  $\alpha$ -липоевой кислоты в сутки) в зависимости от тяжести поражения и массы тела больного. Раствор для инъекций рекомендуется вводить в течение 24 недель. Растворы для инфузий следует вводить в течение 50 минут, приготовленные растворы необходимо хранить в защищенном от света месте и использовать максимально в течение 6 часов после приготовления. Далее следует перейти на поддерживающую терапию в форме таблеток в дозе от 400 до 600 мг в сутки. Минимальный срок лечения таблетками — 3 месяца. **При заболеваниях печени и хронических интоксикациях** дозу следует устанавливать индивидуально в зависимости от степени тяжести заболевания, возраста и массы тела больного.

### СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

- таблетки  $\alpha$ -липоевой кислоты 600 мг, покрытые оболочкой, №30;
- раствор для инъекций 24 мл №5: этилендиаминовая соль  $\alpha$ -липоевой кислоты 755 мг (что соответствует содержанию 600 мг  $\alpha$ -липоевой кислоты в 24 мл или 25 мг/мл  $\alpha$ -липоевой кислоты);
- раствор для инъекций 12 мл в ампулах №10: этилендиаминовая соль  $\alpha$ -липоевой кислоты 377 мг (что соответствует содержанию 300 мг  $\alpha$ -липоевой кислоты в 12 мл или 25 мг/мл  $\alpha$ -липоевой кислоты);
- вспомогательные вещества в ампулах: вода для инъекций.

119571, Москва, Ленинский проспект, 148, офис 123–124,  
Тел.: +7(495) 4345159, 4346359, 5102615  
www.esparmagmbh.ru



Патогенетическая терапия ДН препаратами α-липовой кислоты

новлено, что ежедневный прием 800 мг α-липовой кислоты в течение 4 мес сопровождался увеличением variability сердечного ритма по сравнению с исходными данными, а также положительной динамикой интервала QT [13].

В других исследованиях отмечалось, что на фоне терапии препаратами α-липовой кислоты значительно улучша-

лись показатели систолического АД при проведении ортостатической пробы, снижалась variability АД в течение суток [31].

Таким образом, препараты α-липовой кислоты (Эспа-липон) — безопасное и эффективное средство лечения различных клинических форм соматической и автономной ДН.

## ЛИТЕРАТУРА

- Один В.И. Аутоиммунный сахарный диабет. СПб, 2003;343 с.
- Галстян Г.Р. Лечение дистальной диабетической полинейропатии. РМЖ 2002;(10)11:506—11.
- Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Мохова О.И. и др. Течение дистальной симметричной невропатии у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. Неврологич журн 2003;3:21—5.
- DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy in the development and progression of neuropathy. Ann Int Med 1995;122:561—8.
- Cameron N.E., Eaton S.E.M., Cotter M.A. Vascular factor and metabolic interaction in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetologia 2001;44:1973—88.
- American Diabetes Association and American Academy of Neurology; Report and Recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1988;11:592—7.
- Draue H.J. Early detection of diabetic neuropathy: neurophysiological study on 100 patients. Electromyogr Clin Neurophysiol 1997;37(7):399—407.
- Dyck P.J., Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. J Neuropathol Exp Neurol 1996;5:1181—93.
- Diabetic Neuropathy. Eds: Dyck P.J., Thomas P.K. 2-nd ed. Saunders company, Philadelphia 1999;573 p.
- Жиров И.В. Алкогольная полинейропатия — особенности патогенетической терапии на современном этапе. Медицина критич сост 2005;4:1—8.
- Andersen H. Motor function in diabetic neuropathy. Acta Neurol Scand 1999;100(4):211—20.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837—53.
- Vinik A. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy. Am J Med Suppl 1999;107:17—26.
- Салтыков Б.Б., Зиновьева О.Е. Особенности патогенеза микроангиопатии и невропатии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа. Журн клинич геронтол 2003;10:29—33.
- Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. Diabetes Metabolism Reviews 1995;11(3):193—225.
- Alan Y.W., Chung L.S.M., Chung S.S.M. Contributions of polyol pathway to oxidative stress in diabetic cataract. The FASEB Journal 1999;13:23—30.
- Hotta N. New concepts and insights on pathogenesis and treatment of diabetic complications: polyol pathway and its inhibition. Nagoya J Med Sci 1997;60(3—4):89—100.
- Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая невропатия. М.: Медицина, 2000;227 с.
- Hilz M.J., Marthol H., Neundorfer B. Diabetic somatic polyneuropathy. Pathogenesis, clinical manifestations and therapeutic concepts. Fortschr Neurol Psychiatr 2000;68(6):278—88.
- Boulton A.J.M., Malik R.A., Arezzo J.C. et al. Diabetic Somatic Neuropathies. Diabetes Care 2004;27(6):1458—86.
- Green D.A., Stevens M.J., Obrosova I. et al. Glucose-induced oxidative stress and programmed death in diabetic neuropathy. Eur J Pharmacol 1999;375(1—3):217—23.
- Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000; 672 с.
- Храмылин В.Н., Демидова И.Ю., Рагозин А.К. Перспективы клинического применения альфа-липовой кислоты. Consilium medicum 2001;3(11):12—8.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. The ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic peripheral neuropathy with the antioxidant α-lipoic acid. Diabetologia 1995;38:1425—33.
- Балаболкин М.И., Хасанова Э.Р., Мкртумян А.М. и др. Альфа-липовая кислота (Эспа-липон) в комплексном лечении диабетической невропатии. Клин фармакол и терапия 1998;7:1—4.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремниевская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений (руководство для врачей). М.: Медицина, 2005.
- Терещенко С.Н., Жиров И.В. Перспективы применения альфа-липовой кислоты в кардиологии. Медицина критич сост 2005;3:1—8.
- Иванец Н.Н., Жиров И.В. Эспа-липон (альфа-липовая кислота) в комплексном лечении алкогольной зависимости: результаты сравнительного исследования. Вопросы наркол 2004;3:1—12.
- Одинак М.М., Бисага Г.Н., Григоренко Г.А. Нейропротективный эффект Эспа-липона (альфа-липовая кислота) при рассеянном склерозе. Труды научной конференции, посвященной 140-летию кафедры душевных и нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. СПб., 2000;16.
- Vinik A., Maser R., Mitchell B. et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 2003;26:1553—79.
- Балаболкин М.И., Чернышева Т.Е. Диабетическая автономная невропатия. Учебно-методическое пособие. Ижевск: Экспертиза, 2001;36 с.