

СТРОКОВ И.А., СТРОКОВ К.И.\*, АХМЕДЖАНОВА Л.А., АЛБЕКОВА Ж.С.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, \*Российская медицинская академия последипломного образования

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

В развитии диабетического поражения периферических нервов основную роль, по современным представлениям, играет оксидативный стресс, обусловленный при сахарном диабете (СД) избыточным образованием свободных радикалов, с одной стороны, и слабостью собственных антиоксидантных систем организма, с другой стороны [13]. В результате оксидативного стресса развивается поражение клеточных структур, в том числе волокон периферических нервов, и нарушается эндоневральный кровоток из-за изменения эндотелия, сосудистой стенки и ухудшения реологических свойств крови. В формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет блокада гексоаминового пути утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы. Повышение концентрации промежуточных продуктов обмена запускает активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs), что приводит к нарушению эндотелийзависимых реакций и функции структур нервных клеток [12]. Причиной блокады обмена глюкозы является активизация регенеративных полимераз (PARP), возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК одним из наиболее активных свободных радикалов — супероксидом. Это подтверждает зависимость сроков развития диабетической полинейропатии (ДПН) у больных СД от полиморфизма определенных генов. Найдена ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что хорошо согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [24, 30].

В результате метаболических и микроциркуляторных нарушений при СД формируется широкий клинический спектр невропатических нарушений: мононейропатии, множественные мононейропатии и полинейропатии с поражением соматических (двигательных и чувствительных) и автономных нервных волокон [3, 5, 6].

Диабетическая дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия — самый частый вариант диабетической нейропатии, который выявляется более чем у 50 % больных СД 1-го и 2-го типов. Клинически ДПН проявляется позитивной и негативной невропатической

симптоматикой. К позитивной симптоматике при ДПН относятся разнообразные сенсорные феномены, беспокоящие больных и локализованные преимущественно в дистальных отделах ног, — стреляющая, ноющая боль, болезненное жжение, онемение, ощущения покалывания иголками и «ползания мурашек», зуда, стягивания. К негативной симптоматике относятся проявления неврологического дефицита — снижение наиболее часто поверхностной и реже глубокой чувствительности, снижение или отсутствие рефлексов, в первую очередь ахилловых, снижение силы с затруднением вставания и ходьбы на пятках. Позитивная и негативная симптоматика количественно тестируется с помощью различных шкал и позволяет при динамическом наблюдении оценить эффективность лечения ДПН [7]. Согласно классификации стадий ДПН, предложенной американским неврологом из клиники Мэйо Питером Диком, существуют не только симптомные, но и доклиническая (бессимптомная) стадия ДПН, когда поражение соматических и автономных нервов выявляется только при обследовании больного (ЭМГ, количественное сенсорное и автономное тестирование). Последнее крайне важно, так как в этом случае уже есть необходимость проведения патогенетического лечения ДПН.

Лечение ДПН базируется на хорошем контроле гликемии, патогенетической терапии ДПН, основанной на современных представлениях о механизмах ее формирования, применении симптоматических препаратов при наличии болевого синдрома [37]. В исследованиях влияния уровня гликемии на ДПН показано, что длительное поддержание нормогликемии у больных СД приводит к увеличению активности собственной антиоксидантной системы, уменьшению выраженности оксидативного стресса и улучшению функции соматических и автономных нервов [2, 35]. Интенсивная терапия инсулином больных СД может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и вероятность развития ДПН, хотя не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к серьезному регрессированию симптоматики [32–34]. Безусловно, хороший контроль СД является необходимым для обеспечения максимальной эффективности патогенетической терапии ДПН. Вместе с тем в эксперименте показано, что ликвидация СД после длительного

периода его существования не предотвращает развитие ДПН, что названо феноменом «гипергликемической памяти». В связи с этим следует понимать, что хороший контроль СД с достижением целевых цифр тощаковой, постпрандиальной гипергликемии и гликозилированного гемоглобина очень важен, но необходимо предпринимать дополнительные фармакологические воздействия, направленные на профилактику и лечение ДПН.

Следует начинать патогенетическую терапию ДПН, не дожидаясь нормализации углеводного обмена, что иногда и недостижимо, а немедленно, при установлении диагноза диабетической полинейропатии.

Основной патогенетической терапией ДПН являются антиоксиданты, препараты, способные уменьшать оксидативный стресс, действующие на основное звено патогенеза и осуществляющие таким образом профилактику и лечение поздних осложнений СД. Многочисленные контролируемые клинические исследования показали, что наиболее эффективным препаратом при лечении ДПН является альфа-липоевая кислота (АЛК), уменьшающая позитивную и негативную невропатическую симптоматику при ДПН [39]. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования [25, 27]. АЛК представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(-)-изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо — в липофильных растворителях, что позволяет ей проникать через билипидный слой мембран в цитоплазму клеток. Вводимая в организм АЛК восстанавливается до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты за счет своего антиоксидантного действия — уменьшения содержания свободных радикалов, в том числе супероксида. Фармакокинетические характеристики АЛК при внутривенном введении не отличаются у здоровых людей и больных СД; выявлена линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой вводимого внутривенно препарата в диапазоне от 200 до 1200 мг [18]. При приеме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме от дозы препарата находилась в границах 50–600 мг. Из плазмы АЛК поступает в ткани, в том числе периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приемов препарата. Исследование биодоступности при приеме таблеток АЛК у здоровых людей и больных СД в зависимости от применения на пустой желудок и сразу после завтрака показало, что пища может значительно снижать максимальную концентрацию АЛК в плазме и увеличивать время до пика концентрации [15, 18]. В связи с этим таблетки АЛК следует принимать сразу после сна, за 30–45 минут до приема пищи. Не выявлено влияния патологии печени, которая часто наблюдается у больных СД 2-го типа, на фармакокинетику АЛК. Не наблюдается фармакокинетического взаимодействия АЛК с сахароснижающими препаратами [14].

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 в седалищном нерве, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [25, 26, 29]. 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 эндотелийзависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF-κB, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [8, 11, 16, 19].

Клиническое применение АЛК для лечения ДПН началось в 50-е годы прошлого века с применения вводимых внутривенно или перорально небольших доз препарата (30–400 мг) [10]. Полученные результаты эффективности препарата были противоречивы, а для сравнения использовались группы больных, получавших витамины группы В, что недопустимо по представлениям настоящего времени о патогенезе ДПН. Впервые эффективность внутривенного введения АЛК была подтверждена в исследовании ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), выполненном в рамках требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое) [41]. У 328 амбулаторных пациентов с СД 2-го типа, разбитых на 4 группы, провели оценку эффективности и безопасности 14 инфузий АЛК в течение 3 недель. Сравнивали показатели групп больных, получавших препарат в дозе 100, 600 или 1200 мг, и группу плацебо. Для оценки выраженности позитивной невропатической симптоматики использовали шкалу TSS (Total Symptom Score — Общий счет симптомов), которая позволяла выразить в баллах интенсивность и частоту стреляющей боли, жжения, онемения и парестезий [7]. Для оценки негативной невропатической симптоматики использовался подсчет баллов по шкале Neuropathy Disability Score (NDS). Счет по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1200 мг достоверно снижался через 3 недели по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ( $p < 0,002$ ). NDS уменьшался, но недостоверно, только в группах больных, получавших АЛК, по сравнению с плацебо. Из исследования ALADIN следовало несколько важных заключений:

- эффективность и безопасность лечения ДПН внутривенным введением АЛК доказана в контролируемом исследовании;
- внутривенное введение АЛК имеет дозозависимую эффективность в отношении позитивной невропатической симптоматики, причем доза 600 мг является опти-

мальной, так как доза 1200 мг не повышает эффективность лечения;

— эффективность 14 инфузий АЛК в дозе 600 мг недостаточна для уменьшения неврологического дефицита.

Последнее заключение было опровергнуто в исследовании ALADIN III, в котором у двух амбулаторных групп больных СД 2-го типа (167 и 174 пациента соответственно) применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение 3 недель [40]. В этом исследовании для анализа динамики силы мышц, рефлексов и порогов чувствительности была использована шкала Neuropathy Impairment Score (NIS), более подробная и адекватная для использования у больных с полинейропатиями, чем шкала NDS. Баллы по шкале NIS достоверно снижались через 3 недели лечения внутривенным введением АЛК по сравнению с группой, получавшей плацебо ( $p = 0,02$ ). Исследование ALADIN III показало возможность уменьшения неврологического дефицита, обусловленного ДПН, у больных СД 2-го типа при внутривенном введении АЛК.

Исследования ALADIN и ALADIN III, показавшие эффективность внутривенного введения АЛК в виде уменьшения позитивной и негативной невропатической симптоматики, проводились одной и той же группой исследователей в Германии. В связи с этим было решено дополнительно провести одно исследование в России и одно исследование в Северной Америке и Европе по изучению эффективности внутривенного введения АЛК. Изучение эффективности 3-недельного внутривенного введения АЛК амбулаторным больным СД 1-го и 2-го типов с ДПН ( $n = 241$ ) по сравнению с группой больных СД с ДПН, получавших внутривенное введение плацебо ( $n = 236$ ), выполнено в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы в исследовании Neurological Assessment of Thioctic Acid II (NATHAN II Study). Тестирование по шкалам TSS и NIS подтвердило результаты предыдущих исследований об улучшении позитивной невропатической симптоматики [39]. В России проводилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SYDNEY, которое имело ряд особенностей дизайна [1, 9]. Особенности исследования являлись: 1) госпитализация больных на месяц, что обеспечило хороший контроль СД; 2) высокий исходный уровень баллов по шкале TSS (не менее 7,5 балла), тогда как в предыдущих исследованиях исходный уровень был не менее 5 баллов; 3) предварительное обучение эндокринологов и неврологов, принимавших участие в исследовании, что обеспечило стандартную оценку шкал TSS и NIS в процессе лечения; 4) в течение первой недели пациенты обеих групп получали плацебо, и за этот период счет баллов по шкале TSS не должен был снижаться, что позволило исключить плацебо-респондеров. Позитивную невропатическую симптоматику — тестировали по шкале TSS (ежедневно), а негативную невропатическую симптоматику по шкале NIS (до лечения и после него) у

120 больных СД 1-го и 2-го типов с ДПН, которые были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг, второй — внутривенно плацебо в течение 3 недель. Среднее значение баллов по шкале TSS уменьшилось на  $5,72 \pm 1,53$  в группе, получавшей АЛК, и лишь на  $1,82 \pm 1,92$  — в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Следует обратить внимание на то, что достоверное различие между группами по средней величине баллов шкалы TSS появилось только на четвертой неделе исследования. Счет баллов по шкале NISLL уменьшился на  $2,70 \pm 3,37$  балла в группе, получавшей АЛК, и только на  $1,20 \pm 4,14$  — в группе плацебо ( $p < 0,05$ ).

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 [40]. 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, так как в исследовании ALADIN шкала NIS не использовалась. Получена достоверная разница в отношении отдельных симптомов, включенных в шкалу NIS, — болевой и тактильной чувствительности и ахилловых рефлексов, которые значительно улучшались только в группе лечения АЛК. Различий в побочных эффектах лечения между группами не было. Результаты метаанализа свидетельствуют, что внутривенное введение АЛК в течение 3 недель (14 инфузий) при ДПН безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита. Наблюдение в течение полугода за больными, получившими полный курс инфузий АЛК в течение трех недель в рамках исследования SYDNEY, показало, что в течение месяца происходит дальнейшее уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии). В течение 6 месяцев достоверно сохраняется меньшая выраженность симптоматики по сравнению с фоновыми значениями до начала введения АЛК [35].

Методика лечения больных СД с диабетической полинейропатией препаратами АЛК достаточно хорошо отработана, имеется большой клинический материал по ее использованию. 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. Возможен прием таблеток АЛК в дни, когда не делаются инфузии

препарата. Результаты исследования эффективности внутривенного введения АЛК у больных ДПН свидетельствуют о том, что использование большей дозы препарата при внутривенном введении нецелесообразно, так как результат использования дозы 600 и 1200 мг оказался аналогичным. Вместе с тем результаты исследования SYDNEY показали, что использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволит в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных. При инфузиях АЛК не следует забы-

вать о необходимости затемнения емкости с раствором, так как АЛК легко окисляется на свету и теряет свою эффективность. Применение больших доз АЛК (1200–1800 мг) в виде таблеток, по результатам исследования SYDNEY 2, не привело к более существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось. В связи с этим целесообразной дозой АЛК для использования в качестве пролонгированной терапии ДПН после окончания курса инфузий можно считать 600 мг.

Эспа-липон — один из препаратов АЛК, который хорошо зарекомендовал себя в лечении полинейропатий различного генеза, а также другой патологии, такой как поражение печени, острые и хронические интоксикации. В большинстве случаев для лечения этих заболеваний Эспа-липон назначают по стандартной схеме, т.е. лечение начинается с дозы 600–1200 мг/сут внутривенно капельно на 100–200 мл физраствора в течение 2–4 недель, после чего рекомендуется переход на таблетированный прием Эспа-липона по 600 мг/сут в течение 1–2 месяцев.

## Список литературы

1. Аметов А.С., Строчков И.А., Баринев А.Н. и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial // Фарматека. — 2004. — 11. — 88. — 69-73.
2. Антонова К.В., Недосугова Л.В., Балаболкин М.И. и др. Влияние компенсации углеводного обмена на свободнорадикальное окисление липопротеидов низкой плотности и активности ферментативной антиоксидантной системы при сахарном диабете типа 2 // Проблемы эндокринологии. — 2003. — 49, 2. — 1-4.
3. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. — М.: Медицина, 2000. — 130 с.
4. Лаврова И.Н. Роль сосудистых и метаболических нарушений в развитии диабетической полиневропатии. Клинико-генетическое исследование: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2005.
5. Прихожан В.М. Поражение нервной системы при сахарном диабете. — М.: Медицина. — 1981. — 220 с.
6. Строчков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // Русский медицинский журнал. — 1998. — 12. — 797-801.
7. Строчков И.А., Баринев А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. — 2000. — 5. — 14-19.
8. Строчков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюл. эксперимент. биол. и мед. — 2000. — 130, 10. — 437-441.
9. Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with  $\alpha$ -lipoic acid // Diabetes Care. — 2003. — 26, 3. — 770-776.
10. Biewenga G.P., Haenen G.R.M., Bast A. The role of lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy // Drug. Met. Rev. — 1997. — 29. — 1025-1054.
11. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // Free Radic. Biol. Med. — 1999. — 22. — 1495-1500.
12. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. — 2001. — 414. — 813-820.
13. Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetes. — 1997. — 46. — Suppl. 2. — 31-37.
14. Gleiter C.H., Schreeb K.H., Freudenthaler S. et al. Lack of interaction between thioctic acid, glibenclamide and acarbose // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1999. — 48. — 819-825.
15. Gleiter C.H., Schug B.S., Hermann R. et al. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic enantiomers // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1996. — 50. — 513-514.
16. Haak E.S., Usadel K.H., Kohleisen M. et al. The effect of  $\alpha$ -lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy // Microvasc. Res. — 1999. — 58. — 28-34.
17. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy // Nature Med. — 2003. — 9. — 1-6.
18. Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of  $\alpha$ -lipoic acid // Lipoic acid in health and disease / Eds. Fuchs J., Packer L., Zimmer G. — Marcel Dekker Inc. N-Y., 1997. — 337-360.
19. Hofmann M.A., Bierhaus A., Zumbach M.S. et al. Insufficient glycemic control increases nuclear factor- $\kappa$ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes // Diabetes Care. — 1998. — 21. — 1310-1316.
20. Jorg J., Metz F., Scharafinski H. Zur medikamentösen Behandlung der diabetischen polyneuropathie mit der  $\alpha$ -liponsäure oder vitamin B-Preparaten // Nervenarzt. — 1988. — 9. — 36-44.
21. Fu I. A. // Der Kassenarzt. — 2000. — 15. — 44-45.
22. Melhem M.F., Craven P.A., 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.

23. Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // *Diabetes Care.* — 1995. — 18. — 1160-1167.

24. Nosikov V.V., Stokov I.A., Nikitin A.G. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 gene (PARP1) involved in the genetic susceptibility to diabetic polyneuropathy in Russian patients with Type 1 diabetes mellitus // *A 14th Annual Scientific Meeting of the Diabetic Neuropathy Study Group of the EASD (NEURODIAB).* — Regensburg, Germany, 2004. — 138.

25. Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic. Biol. Med.* — 1995. — 19. — 227-250.

26. Ramrath S., Tritschler H.J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // *Horm. Metab. Res.* — 1999. — 31. — 632-635.

27. Reed L.J. Multienzyme complex // *Acc. Chem. Res.* — 1974. — 7. — 40-46.

28. Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // *Circulation.* — 2005. — 111. — 343-348.

29. Stevens M.J., 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.

30. Stokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // *Acta Diabetol.* — 2003. — 40. — 375-379.

31. Stokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al. The prolonged clinical effect of thioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // *Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB, Regensburg, Germany, September 2-5.* — 2004. — 195.

32. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — 122. — 561-568.

33. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — 329. — 977-986.

34. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // *Lancet.* — 1998. — 352. — 837-853.

35. Ziegler D. Glycemic control. // *Textbook of diabetic neuropathy / Ed. by Gries F.A. et al., — Thieme. — 2003. — 91-96.*

36. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // *Treat Endocrinol.* — 2004. — 3. — 1-17.

37. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain // *Diabetes Care.* — 2008. — 31. — 255-261.

38. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // *Diabetes Care.* — 2006. — 29. — 2365-2370.

39. Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // *Diabetic Medicine.* — 2004. — 21. — 114-121.

40. Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al. alpha-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* — 1999. — 107. — 421-430.

41. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // *Diabetologia.* — 1995. — 38. — 1425-1433.

Получено 13.01.10 □