

# Эффективность лечения диабетической полиневропатии таблетированной формой альфа-липоевой кислоты

И.А. Строков, Л.Т. Ахметжанова, О.А. Солоха

Кафедра нервных болезней Московской  
медицинской академии им. И.М. Сеченова

Аксональная дегенерация волокон периферических нервов при сахарном диабете (СД) приводит к нарушениям чувствительности, снижению или исчезновению рефлексов, формированию слабости мышц и развитию на поздних стадиях заболевания типичных язв стоп [2]. Типичным для диабетической полиневропатии (ДПН) является симметричность поражения, дистальное нарушение иннервации в первую очередь в ногах, преобладание сенсорных изменений над двигательными и развитие клинической картины через 5–10 лет от начала гипергликемии.

Основной причиной развития поражения периферических нервов при СД являются метаболические нарушения, связанные с гипергликемией, и изменения в сосудах микроциркуляторного русла, приводящие к эндоневральной гипоксии. По временным представлениям метаболические и сосудистые нарушения при СД обусловлены в первую очередь оксидативным стрессом. Митохондриальная патология, возникающая из-за действия свободного радикала супероксида, активирует регенеративные полимеразы, реагирующие на деградацию митохондриальной ДНК. Это блокирует нормальную утилизацию глюкозы и запускает основные механизмы, определяющие патологию нервных и эндотелиальных клеток при СД [7,8].

Для ДПН характерно наличие у больных типичных неприятных ощущений (боль, жжение, онемение, парестезии) и симптомов поражения периферических нервов (снижение чувствительности различных модальностей, рефлексов, силы мышц). Подтверждается диагноз ДПН результатами электромиографического исследования и выявлением нарушений вариабельности сердечного ритма.

Нормализация гликемии при интенсивной терапии больных СД инсулином может только уменьшить риск развития метаболических и сосудистых нарушений, но не исключает вероятность развития ДПН [22, 23]. Экспериментальные данные показывают, что нормализация уровня глюкозы в крови после длительного периода её существования не предотвращает развитие ДПН. Хороший контроль СД с достижением целевых цифр гликемии необходим, однако этого недостаточно и следует проводить специфическую фармакотерапию с целью лечения непосредственно ДПН. Вместе с тем, не вызывает сомнения, что достижение уровня содержания глюкозы в крови, близком к эугликемии, является приоритетным в профилактике развития и обеспечении максимальной эффективности патогенетической терапии ДПН.

Ключевая роль оксидативного стресса в развитии ДГПН предполагает, что основными препаратами для лечения ДГПН являются антиоксиданты. Во всем мире наиболее широко используется для лечения ДГПН альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) [27], которая относится к естественным липофильным антиоксидантам [16, 18]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АЛК воздействует на основные механизмы развития ДГПН: улучшает утилизацию глюкозы, уменьшает оксидативный стресс, улучшает состояния сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели периферических нервов [4, 6, 12, 15, 17, 20].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что у больных СД с ДГПН внутривенное введение АЛК уменьшает выраженность неприятных ощущений, неврологического дефицита, улучшает функциональное состояние периферических нервов, по данным электрофизиологического обследования [31]. С 1993 года по настоящее время с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) проведено изучение эффективности внутривенного введения АЛК в нескольких работах (ALADIN I, Германия; ALADIN III, Германия; SYDNEY 2, Россия; NATAN II, Международное – США, Канада, Европа) [5, 27–29]. Основным показателем выраженности ДГПН служили баллы по шкале Total Symptom Score (TSS), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 часов основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии [3]. Показана дозозависимая эффективность АЛК, причём доза 600 мг признана оптимальной, т. к. доза 1200 мг не увеличивала эффективность лечения и сопровождалась большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов. Стандартный метод оценки эффективности и сроки введения АЛК в этих четырёх исследованиях позволили провести мета-анализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДГПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [24, 26]. Выявлен достоверно лучший эффект АЛК при оценке динамики баллов по шкале TSS в сравнении с плацебо ( $p < 0,05$ ). Снижение баллов по шкале TSS более чем вдвое 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. Мета-анализ динамики шкалы NIS (Neuropathy Symptom Score – шкала невропатических симптомов, т. е. шкала неврологического дефицита) проводился только для трёх исследований, т. к. в исследовании «ALADIN I» шкала NIS

не использовалась. Результаты мета-анализа свидетельствуют, что при ДГПН внутривенное введение АЛК в течение 3 недель (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита. Результаты проведённых клинических исследований позволили сформировать алгоритм лечения больных СД, имеющих диабетическую полиневропатию, внутривенным введением альфа-липоевой кислоты. Лечение начинают с внутривенного введения АЛК в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможность 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. Вместе с тем, 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 забывать о необходимости затемнения ёмкости с раствором АЛК легко окисляется на свету и теряет свою эффективность. Для этого обычно используется стандартное обертывание флакона с раствором АЛК фольгой. Наблюдение за больными, получившими полный курс инфузий АЛК в течение трёх недель, показало, что уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) достоверно сохраняется в течение 6 месяцев [21].

Клинических исследований эффективности таблетированной формы АЛК несравненно меньше и имеет смысл рассмотреть их подробно, так как во многих случаях у больных СД пожилого и старческого возраста с ДГПН инфузии АЛК могут иметь противопоказания, например плохое состояние вен, кроме того, существует опасность местных реакций при введении препарата в вену в виде болевых ощущений или развития флебита. При лечении в амбулаторных условиях несомненные преимущества имеет применение таблетированной формы АЛК.

Биодоступность АЛК при приёме в виде таблеток варьирует от 27 до 55 %, а максимальная концентрация достигается через 40–90 минут. При исследовании фармакокинетики АЛК у здоровых добровольцев и больных СД, получавших таблетки АЛК, показана линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой препарата в диапазоне от 200 до 600 мг [13]. Из плазмы АЛК поступает в ткани, в том числе периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приёмов препарата, через 24 часа в плазме не остаётся АЛК. При приёме таблеток у больных СД концентрация АЛК оказалась выше на

#### Информация о препарате

#### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Метаболическое средство.

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Тиоктовая кислота – эндогенный антиоксидант, связывающий свободные радикалы. В организме образуется при окислительном декарбоксилировании альфа-кето кислот. Оказывает гепатопротекторное, гиполлипидемическое, гипохолестеринемическое, гипогликемическое действие. Способствует снижению содержания глюкозы в крови и увеличению содержания гликогена в печени, а также снижению инсулинорезистентности. Участвует в регулировании липидного и углеводного обмена, стимулирует обмен холестерина, улучшает функцию печени. Улучшает трофику нейронов.

#### ТИОЛЕПТА® (тиоктовая кислота)

ЗАО Канонфарма продакшн, Россия  
Таблетки 300 мг № 30, 600 мг № 30

#### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Диабетическая и алкогольная полинейропатия.

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь 600 мг 1 раз в день.

Таблетки принимают натощак, приблизительно за 30 минут до первого приёма пищи, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости. Длительность курса лечения определяет врач.

**Разделы:** Побочные действия, Взаимодействие, Передозировка, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

30–40 %, чем у здоровых людей, что объясняют задержкой опорожнения желудка из-за автономной гастроинтестинальной невропатии. Это предположение имеет основание, но исследование больных СД с нормальной и сниженной скоростью опорожнения желудка не показало значительной разницы между ними в уровне концентрации АЛК. Показано, что пища может значительно снижать максимальную концентрацию АЛК в плазме и увеличить время установления пика концентрации, поэтому таблетки АЛК следует принимать сразу после сна за 30–45 минут до приёма пищи [11, 13]. Состояние печени не влияет на фармакокинетику АЛК у больных СД 2 типа. Не наблюдается фармакокинетического взаимодействия АЛК с сахароснижающими препаратами, например, глибенкламидом и акарбозой [10]. АЛК подвергается β-окислительной деградации и выводится с мочой в виде различных метаболитов.

Первое определение эффективности таблеток АЛК относится к 1988 году, когда было проведено двойное слепое исследование влияния перорального приёма 600 мг АЛК в течение 84 дней у 35 больных СД с оценкой неврологического статуса и ЭМГ-показателей [14]. Не было отмечено положительного эффекта по сравнению с группой больных СД, получавших витамины группы В. Дизайн исследования нельзя считать адекватным, так как в настоящее время известно, что тиамин, активируя транскетолазу, может патогенетически влиять на течение ДПН, улучшая состояние больных, поэтому применять его в группе контроля было некорректно.

Исследования фармакокинетики АЛК показали, что при пероральном приёме в дозе 1800 мг концентрация препарата в плазме была аналогична определяемой при внутривенном введении 600 мг тиоктовой кислоты [10]. В этой связи в исследовании Oral Pilot (ORPIL) Study, результаты которого опубликованы в 1999 году, доза АЛК при приёме в виде таблеток была выбрана не случайно. Проведено изучение эффективности приёма в течение 3 недель таблеток АЛК в дозе 600 мг, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза 1 800 мг) в группе из 12 больных СД 2 типа с ДПН в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК ( $p = 0,021$ ). Счёт по шкале NDS (Neuropathy Disability Score) достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ( $p = 0,025$ ). Болевые симптомы, одни из основных при ДПН, оцениваемые по болевой шкале НРАЛ (Humburg Pain Adjective List), уменьшились на 60 % в группе больных, получавших АЛК, и только на 29 % в группе пациентов, получавших плацебо. Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось [19]. Результаты исследования показали, что при необходимого введения препаратов, а с приёма таблеток в виде короткого курса и это приведёт к существенному уменьшению позитивной и негативной невропатической симптоматики. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет оценку достоверности при статистической обработке.

Целесообразность длительного приёма таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II [27]. Таблетки АЛК получали в течение 2 лет две группы больных СД 1 и 2 типов: 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 группа ( $n = 20$ ) получала таблетки плацебо. ЭМГ-тестирование показало увеличение СРВ по

# Почувствуй вновь!



## Тиолепта® тиоктовая (α-липовая) кислота

*Эндогенный антиоксидант  
для профилактики  
и патогенетической терапии  
полинейропатии*

- предупреждает поражение нейронов и нарушение проводимости нервной ткани;
- восстанавливает функцию нерва;
- снимает мучительные для больного симптомы полинейропатии, в том числе болевой синдром

### Схема назначения:

внутри по 600мг 1 раз в день  
(2таб x 300мг или 1таб x 600мг 1 раз в день).  
Таблетки принимают натощак,  
приблизительно за 30 минут до первого приема пищи,  
не разжевывая и запивая небольшим  
количеством жидкости.  
Длительность курса лечения определяет врач.



КАНОНФАРМА  
производитель  
www.canonpharma.ru

Пер. уд.: № ЛС-002172 от 03.11.06

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 CPV 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 NDS. Полученные результаты свидетельствовали о потенциальной способности таблеток АЛК задерживать прогрессирование ДПН и улучшать состояние больных.

При ДПН поражаются не только соматические волокна, обеспечивающие чувствительность и движение, но и автономные, преимущественно симпатические волокна. Поражение автономных волокон, иннервирующих сердце, в 5 раз увеличивает риск смертности и возможно объясняет случаи внезапной смерти больных СД. Способность препарата улучшать функцию автономных волокон важна при оценке его эффективности при ДПН. В исследовании Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie (DEKAN) у 73 больных СД 2 типа с нарушением variability сердечного ритма использовали для лечения либо АЛК в таблетках (200 мг 4 раза в день, суммарная доза 800 мг), либо плацебо в течение 4 месяцев. Проведён анализ динамики на фоне лечения variability сердечного ритма в покое, при дыхании и при суточном мониторинговании ЭКГ (спектр мощности высоких и низких частот). Выявлено достоверное увеличение variability сердечного ритма в группе АЛК по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,05$ ). Частота побочных эффектов в группах достоверно не отличалась [27]. Таким образом, показано, что хорошо переносимая пациентами доза АЛК в 800 мг при приёме препарата в виде таблеток способна улучшить автономную иннервацию сердца.

В исследовании ALADIN III 509 амбулаторных больных СД 2 типа с ДПН были разделены на 3 группы. Первая группа ( $n = 167$ ) получала внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, а затем таблетки АЛК по 600 мг 3 раза в день в течение 6 месяцев. Вторая группа ( $n = 174$ ): внутривенно 600 мг АЛК в течение 3 недель, после чего переводилась на таблетки плацебо 3 раза в день в течение также 6 месяцев. 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 месяцев между 1- и 3-й группами. В исследовании, проведённом в России, было показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причём эффект лечения существенно уменьшается только через 6 месяцев [21]. Таким образом, назначение после окончания курса внутривенного введения АЛК приёма таблеток АЛК нуждается в дальнейшем подтверждении. Вместе с тем, вопрос о целесообразности дальнейшего приёма АЛК в таблетированной форме остаётся открытым, так как не проведено исследования в течение полугода после курса инфузий динамики негативной невропатической симптоматики (сила мышц, рефлекс, состояние чувствительности различных модальностей) и электромиографических показателей. В этой связи можно считать обоснованным предложение по приёму после окончания курса инфузий в течение 2–3 месяцев таблеток АЛК в дозе 600 мг в день. Применение больших доз АЛК (1200–1800 мг) в виде таблеток, судя 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 мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Sydney 2 принимали участие 181 пациент из 5 эндокринологических и неврологических медицинских центров России и Израиля, которые получали АЛК один раз в день в дозе 600 мг (45 больных), 1 200 мг (47 больных) и 1 800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в течение 5 недель после получения в течение одной недели плацебо (смотрели стабильность баллов по шкале TSS) [25]. Проведён анализ динамики по шкалам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в первой группе на 4,9 балла (51 %), во второй группе – на 4,5 баллов (48 %) и в третьей – на 4,7 баллов (52 %). 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 приёме таблеток АЛК не дозозависимое, и доза 600 мг АЛК в день была оптимальной с точки зрения соотношения риск/улучшение. Данное исследование по дизайну напоминало исследование ORPIL, но отличалось по режиму приёма дозы 1 800 мг АЛК. В исследовании ORPIL препарат назначался по 600 мг 3 раза в день, а в исследовании Sydney 2 вся доза принималась однократно утром. Такая разница в дизайне исследования ставит несколько вопросов. Достижимая концентрация АЛК в плазме при приёме 1 800 мг однократно должна быть выше, чем при приёме 600 мг три раза в день, однако и элиминация АЛК из плазмы при однократном приёме должна происходить быстрее. Что лучше? Быстрое достижение высокой концентрации или длительное поддержание её в течение дня при трёхкратном приёме. Известно, что при приёме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме от дозы препарата находилась в границах 600 мг и терялась при приёме более высоких доз. Вовсе не факт, что при приёме 600 мг и 1 800 мг АЛК была очень существенная разница в концентрации препарата в крови. При приёме таблетированной формы в дозе 200 мг АЛК быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации через 40–90 минут, причём концентрация АЛК в плазме может иметь двойной пик, а что происходит при использовании таблетированной формы в дозе 1 800 мг точно неизвестно. Биодоступность АЛК при приёме в виде таблеток варьирует, по данным разных авторов, от 27 до 55 % и АЛК быстро элиминирует из плазмы. Как при внутривенном введении, так и при приёме таблеток, через 24 часа в плазме не остаётся АЛК. Из плазмы АЛК поступает в ткани, где аккумулируется. В этой связи профиль кинетики АЛК в плазме не коррелирует с кинетикой препарата в тканях. Может быть, полученные результаты в исследовании Сидней 2 связаны именно с однократным приёмом АЛК и именно это привело к отсутствию различия в клиническом эффекте дозы 600 мг и 1 800 мг. На определённые размышления в этой связи наводят результаты оценки эффективности внутривенного введения АЛК в исследовании ALADIN 1, когда не было получено различия в клиническом действии дозы 600 мг и 1 200 мг. Интересными в связи с этим представляются выводы из открытого исследования, в котором сравнивались клинические эффекты доз 600 мг и 1 800 мг (приём по 600 мг три раза в день) в двух группах по 15 больных с СД и ДПН [1]. По мнению авторов, клинический эффект развивается значительно раньше при использовании дозы 1 800 мг АЛК.

В исследовании Nathan-1 попытались ответить на ещё один крайне важный нерешённый вопрос. Уменьшение позитивной и негативной невропатической симптоматики при использовании таблеток

АЛК сомнений не вызывает, что подтверждают многочисленные контролируемые исследования, но вопрос способна ли АЛК замедлить или остановить прогрессирование ДПН при длительном применении оставался открытым. В рандомизированном двойном слепом исследовании Nathan-1 460 пациентов с СД и ДПН получали 600 мг АЛК или плацебо в течение 4 лет. Контролировали шкалу NISLL, 5 электрофизиологических тестов, вариабельность сердечного ритма и порог вибрационной чувствительности (NISLL + 7 score), согласно разработкам P.J. Dyck из клиники Mayo. Показано достоверное различие между группой, получавшей АЛК, и группой плацебо в отношении неврологического дефицита, вариабельности сердечного ритма и скорости проведения возбуждения [29]. Таким образом, таблетированная форма 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».

В исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endotelial Dysfunction) приём таблеток АЛК в дозе 300 мг в качестве монотерапии у больных с метаболическим синдромом в течение 4 недель приводил к значительному увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации брахиальной артерии, которая сопровождалась уменьшением содержания в плазме интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1, что показывало действие АЛК на эндотелиальную дисфункцию, реализуемое через противовоспалительные и антитромботические механизмы [30].

Побочные эффекты таблеток АЛК обычно не являются тяжёлыми, и их частота дозозависима. В исследовании Sydney 2 побочные явления (тошнота, диарея и головокружение), наиболее часто – тошнота, отмечены при дозе АЛК 600 мг в 13 % случаев, при дозе 1 200 мг – в 21 % случаев и при дозе 1 800 мг – в 48 %. При внутривенном введении АЛК в исследовании ALADIN побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались при дозировке 1 200 мг (32,6 %), чем при дозировке 600 мг (19,8 %) и введении плацебо (20,7 %). Показано, что приём таблеток АЛК в дозе 1 800 мг не увеличивает риск прогрессирования ретинопатии при лечении ДПН.

В России в аптечной сети в настоящее время имеются отечественные и зарубежные таблетированные препараты АЛК. Исследований по сравнительному эффекту таблеток АЛК различных фирм не проводилось, с экономической точки зрения больному, особенно при длительном приёме целесообразно использовать Тиолепту® или Тиогамму. Следует выделить таблетированную форму АЛК отечественного производства – препарат Тиолепта®, который показал свою эффективность в пострегистрационных клинических испытаниях, проведённых в Москве и Санкт-Петербурге, и имеет отчётливое экономическое преимущество. Препарат производится в России, но исходное вещество получается из Италии, которая в настоящее время является одним из лидеров по производству АЛК, в т. ч. новых форм препарата [32].

Полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные позволяют считать, что клиническое улучшение состояния больных СД с ДПН при лечении таблетками АЛК является доказанным.

#### Литература

1. Комелягина Е., Волковой А., Мыскина Н. и другие. Сравнительная оценка эффективности различных режимов перорального приёма тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) в терапии болевой формы диабетической дис-

тальной нейропатии // Фарматека. 2006; 17: 81–86.

2. Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической нейропатии // Русский медицинский журнал. 1998; 12: 797–801.

3. Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др. Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврологический журнал. 2000; 5: 14–19.

4. 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 медиц. 2000; 130: 10: 437–441.

5. 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.

6. 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.

7. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001; 414: 813–820.

8. Cameron N.F., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetes. 1997; 46: Suppl. 2: S31–S37.

9. Ful A. Der Kassenarzt // 2000; 15: 44–45

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Hermann R., Niebch G. Human pharmacokinetics of  $\alpha$ -lipoic acid. In book «Lipoic acid in health and disease» / Eds. Fuchs J., Packer L., Zimmer G. Marcel Dekker Inc N-Y. 1997; 337–360.

14. Jorg J., Metz F., Scharafinski H. Zur medikamentosen Behandlung der diabetischen polyneuropathie mit der  $\alpha$ -lipoinsäure oder vitamin B-Preparaten // Nervenarzt. 1988; 9: 36–44.

15. 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.

16. Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // Free Radic Biol Med. 1995; 19: 227–250.

17. Ramrath S., Tritschler H.J., Eckel J. Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // Horm Metab Res. 1999; 31: 632–635.

18. Reed L.J. Multienzyme complex // Acc Chem Res. 1974; 7: 40–46.

19. Ruhnau K.-J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant, thioctic acid ( $\alpha$ -lipoic acid), in symptomatic diabetic polyneuropathy // Diabetic Med. 1999; 16: 1040–1043.

20. 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.

21. Strokov 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 DFGS and NEURODIAB, Regensburg, Germany, September 2–5 2004; 195.

22. 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.

23. 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 // Lancet. 1998; 352: 837–853.

24. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // Treat Endocrinol. 2004; 3: 1–17.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. Ziegler D., Low P.A., Boulton A.J.M. et al. Effect of a 4-year antioxidant treatment with alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: the NATHAN-1 trial.

Abstract 0007-OR, presented at 67th ADA Congress, Chicago, 22–26 June, 2007.

30. 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.

31. Ziegler D., H.-J. Tritschler, Строков И.А., Аметов А.С. Лечение диабе-

тической полиневропатии тиоктовой кислотой (обзор литературы) // *Фарматека*. 2008; 17: 28–35.

32. Amenta F., Traini E., Tomassoni D. et al. Pharmacokinetics of different formulations of tiotic (alpha-lipoic) acid in healthy volunteers // *Clin Exp Hypertens*. 2008; 30: 767–775.