

# Эффективность лечения церебролизином диабетической полинейропатии у больных с инсулинопотребным сахарным диабетом

Э. И. Богданов, Т. Г. Саковец

Кафедра неврологии и реабилитации  
Казанского государственного медицинского  
университета

Высокая заболеваемость сахарным диабетом приводит к увеличению распространённости диабетической нейропатии [4]. Выделяют нейропатию с поражением тонких и толстых волокон [13, 19], диабетическую автономную полинейропатию (ДАН) [13], сенсорную, моторную полинейропатию [17, 18], обратимого и необратимого характера [2]. Боль при диабетической нейропатии имеет нейропатический характер, является тяжёлым проявлением поражения тонких сенсорных нервных волокон [15], наблюдается у 16–26 % пациентов с сахарным диабетом [11] в виде тупой, ноющей, глубинной нейропатической боли при поражении миелинизированных волокон А-δ; острой, жгучей, колющей боли при повреждении тонких немиелинизированных С-волокон.

Проявления вегетативной нейропатии, часто диспропорционально выраженные в сравнении с сенсорными и моторными нарушениями, снижают качество жизни и повышают летальность больных сахарным диабетом. Кардиоваскулярная автономная нейропатия является наиболее изученной и клинически значимой формой ДАН [14], в то время как исследованию ДАН с признаками поражения других органов уделяется мало внимания.

При сахарном диабете I типа выявлено снижение синтеза и нарушение транспорта нейротрофических и ростовых факторов в нейронах [7, 18], коррелирующее со степенью развития дистальной аксонопатии и ортостатической гипотонии.

Учитывая важность нейротрофических нарушений в патогенезе нейропатических нарушений [6, 9], в настоящее время изучается лечебная эффективность диабетической нейропатии фактора роста нервов (NGF), нейротрофического фактора мозга (BDNF), мозгового ростового фактора (NT-3) [8]; гена сосудистого эндотелиального фактора роста [12]. Установленная эффективность церебролизина, обладающего нейропротективным, нейротрофическим действием и применяющегося в лечении диабетической нейропатии [3, 8], у больных с нейропатией при сахарном диабете I типа может быть связана с тем, что антитела к инсулину, которые характеризуются перекрестной реакцией с фактором роста нервов, не могут блокировать фармакологическое действие церебролизина, увеличивающего афинность естественного нейротрофического фактора BDNF с его

рецепторами [16]. В отдельных исследованиях показана эффективность терапии ДАН тиоктовой кислотой при сахарном диабете II типа [1, 5, 17], что связывается с её антиоксидантным и, возможно, нейротрофическим действием [10].

Ранее нами было показано, что при лечении церебролизинем больных с нейропатией, обусловленной инсулинопотребным диабетом I и II типов, в отличие от инсулинонезависимого типа, отмечалась большая эффективность церебролизина. Выявлялась тенденция к регрессу изменений вибрационной чувствительности, достоверная положительная динамика «негативных» нарушений поверхностной чувствительности, интенсивности болевого синдрома [3]. Вместе с тем оставалось неясным влияние церебролизина на течение болевых проявлений различного характера (как острых, пульсирующих, длительностью 1–2 мин, так и глубоких болей), «позитивных» нейропатических нарушений, «негативных» расстройств поверхностных видов чувствительности в отдельности, проявлений вегетативной полинейропатии с признаками поражения кардиоваскулярной, мочеполовой, желудочно-кишечной систем.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 78 пациентов с сахарным диабетом I и II (инсулинопотребного) типов с проявлениями диабетической полинейропатии. У всех больных выявлены клинические признаки диабетической полинейропатии нижних и верхних конечностей. Из них 39 пациентов (основная группа) получали курс лечения церебролизинем по 10 мл (внутривенная инфузия) в течение 10 дней. Больным контрольной группы (39 человек), соответствующих по возрасту и длительности диабета больным основной группы, вводилось 2 мл милыгаммы в/м 10 дней. Больные осматривались в день начала проведения курса назначенного лечения и по окончании приёма лекарственного препарата. Критерием включения в исследование являлось наличие манифестной диабетической полинейропатии. Критерии исключения: больные с сахарным диабетом II инсулинонезависимого типа, пациенты, возраст которых составлял 75 лет и более, больные с тяжёлыми поражениями печени, почек, глаз, окклюзией сосудов ног, при наличии других причин развития полинейропатии. Все больные на протяжении исследования получали патогенетическую терапию с целью поддержания состояния компенсации или субкомпенсации углеводного обмена. Анализировалась неврологическая симптоматика: по шкале NSC (Neuropathy Symptoms and Changes), NDS (Neuropathy Disability Score) для оценки выраженности диабетической полинейропатии (И.А. Строков, М.В. Новосадова, А.Н. Баринов и др., 2000). Для оценки функ-

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных с диабетической полинейропатией (M±m)**

| Показатель                                                         | Основная группа (n=39) | Контрольная группа (n=39) |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|
|                                                                    |                        |                           |
| Возраст, годы                                                      | 56,9±2,2               | 62,9±3,1                  |
| Длительность заболевания, годы                                     | 11,2±1,1               | 9,5±1,5                   |
| Длительность приёма инсулина, годы                                 | 8,5±1,2                | 9,1±1,2                   |
| Шкала ВАШ, баллы                                                   | 10,8±0,9               | 11,5±0,8                  |
| Шкала NDS, баллы                                                   | 19±0,9                 | 17,7±0,7                  |
| Нарушение чувствительности в нижних конечностях (шкала NDS), баллы |                        |                           |
| болевого                                                           | 3,3±0,2                | 3,2±0,2                   |
| тактильной                                                         | 2,6±0,3                | 2,6±0,2                   |
| температурной                                                      | 3,6±0,3                | 3,2±0,2                   |
| вибрационной                                                       | 2,9±0,2                | 2,6±0,3                   |
| Сухожильные рефлексы ног, баллы                                    | 6,8±0,3                | 6,3±0,3                   |

**Таблица 2. Влияние церебролизина на динамику клинической симптоматики и болевого синдрома (по ВАШ) при диабетической полинейропатии ( $M \pm m$ )**

| Основные показатели                 | Динамика клинических проявлений (разность баллов между первым и повторным осмотрами) |                           |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                     | Основная группа (n=39)                                                               | Контрольная группа (n=39) |
| Шкала ВАШ, баллы                    | 5,3±0,5*                                                                             | 3,4±0,7                   |
| Шкала NDS, баллы                    | 4±0,5*                                                                               | 1,8±0,4                   |
| Нарушение чувствительности, баллы   |                                                                                      |                           |
| болевой                             | 1,3±0,2*                                                                             | 0,4±0,2                   |
| тактильной                          | 1±0,2**                                                                              | 0,6±0,1                   |
| температурной                       | 1,1±0,2*                                                                             | 0,3±0,2                   |
| вибрационной                        | 0,6±0,1*                                                                             | 0,4±0,1                   |
| Сухожильные рефлексы в ногах, баллы | 0,6±0,2                                                                              | 0,2±0,2                   |
| Мышечная сила                       | 0,4±0,1*                                                                             | 0,1±0,1                   |

Примечание. \* – Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ), \*\* – слабодостоверны ( $0,1 > p > 0,05$ ).

ции симпатической нервной системы использовалась ортостатическая проба по Шеллону с оценкой динамики артериального давления (АД), частоты пульса при изменении положения тела обследуемого. При достижении устойчивых показателей АД и пульса у обследуемого, пребывавшего 10–15 мин в положении лежа, больному предлагалось принять вертикальное положение тела, продолжалось измерение АД и пульса на 1-й, 3-й, 5-й минуте. Болевой синдром при диабетической полинейропатии оценивался по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) с использованием двадцатибалльной шкалы. Определение порога вибрационной чувствительности проводилось с помощью градуированного камертона С128, порога болевой чувствительности с помощью укола иглой, порога температурной чувствительности с помощью аппарата Tri-term, тактильной чувствительности с помощью Tactile circumferential discriminator. Пороги всех видов чувствительности определялись в стандартных точках стопы. Также оценивались ахиллов, коленный, карпорадиальный рефлексы, а также рефлексы с m. biceps, m. triceps.

В ходе проведенного исследования не было выявлено межгрупповых различий по возрасту, длительности сахарного диабета, стажу приёма инсулина, клиническим проявлениям нейропатии (табл. 1).

Межгрупповых различий по типам диабета, полу не отмечалось. В контрольной группе женщин было – 59%, мужчин – 41%, в основной группе женщин – 56,4%, мужчин – 43,6%.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica. Полученные данные обработаны дескриптивными ме-

тодами и представлены в виде средней арифметической и её стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Для статистических расчётов использовались критерии Фишера,  $\chi^2$ , Манн-Уитни, Стьюдента.

## Результаты исследования

Были выявлены достоверные межгрупповые различия в динамике (разница в баллах между первым и повторным осмотром) болевого синдрома (оцениваемого по ВАШ), клинических проявлений диабетической полинейропатии по шкале NDS (табл. 2). Положительная динамика нарушений тактильной чувствительности нижних конечностей преобладала в основной группе, однако различия были малодостоверными. При исследовании динамики снижения мышечной силы, нарушений вибрационной, болевой и температурной чувствительности в ногах было зарегистрировано преобладание ( $p < 0,05$ ) их регресса в основной группе по сравнению с контрольной. Не наблюдалось достоверных различий между группами в динамике нарушенных ахилловых и коленных рефлексов.

## Проявления вегетативной диабетической полинейропатии (по шкале NSC)

Было выявлено достоверное преобладание частоты положительной динамики над возникающими ощущениями обморочных состояний или обмороков при вставании, потерей контроля над мочевым пузырем, сухостью во рту в группе больных, получавших терапию церебролизинном, по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

Умеренный и выраженный (в сумме) темп регресса нарушенного контроля над мочевым пузырем, а также медленный и умеренный регресс (в сумме) повторяющейся тошноты с рвотой непереваренной пищей и сухости во рту достоверно превалировал в основной группе (рис. 1) по сравнению с контрольной группой.

## Чувствительные нарушения при диабетической нейропатии (по шкале NSC)

Выраженная и умеренная положительная динамика – онемения (как после сна, так и без него), глубоких и острых болей, чувства онемения без покалывания достоверно превалировала в основной группе (рис. 2). Выраженный и умеренный регресс снижения способности отличать горячее от холодного, ощущать механические повреждения в контрольной группе не определялся, в основной группе выявлялся в 17,8% и 34,7% случаев соответственно.

Медленный и умеренный темп регресса снижения способности ощущать поверхность предметов преобладал (82,6%) у больных основной группы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с больными контрольной группой (22,3%). Было выявлено превалирование ( $p < 0,05$ ) частоты поло-

**Таблица 3. Динамика вегетативных проявлений диабетической нейропатии**

| Динамика                                                         | Основная группа    |      | Контрольная группа |      |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|
|                                                                  | количество больных |      |                    |      |
|                                                                  | %                  | абс. | %                  | абс. |
| Ощущение как при обмороке или обморочное состояние при вставании |                    |      |                    |      |
| Отсутствие положительной динамики                                | 17,1               | 6    | 62,9               | 22   |
| Положительная динамика                                           | 82,9*              | 29   | 37,1               | 13   |
| Потеря контроля над мочевым пузырем                              |                    |      |                    |      |
| Отсутствие положительной динамики                                | 26,7               | 8    | 61,1               | 11   |
| Положительная динамика                                           | 73,3*              | 22   | 38,9               | 7    |
| Сухость во рту, не связанная с лекарственными препаратами        |                    |      |                    |      |
| Отсутствие положительной динамики                                | 13,9               | 5    | 48,5               | 13   |
| Положительная динамика                                           | 86,1*              | 31   | 51,5               | 20   |
| Примечание. * – Различия между группами достоверны (p<0,05).     |                    |      |                    |      |

Примечание. \* – Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4. Динамика чувствительных проявлений диабетической нейропатии

| Динамика                                                                          | Основная группа    |      | Контрольная группа |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|
|                                                                                   | количество больных |      |                    |      |
|                                                                                   | %                  | абс. | %                  | абс. |
| Снижение способности ощущать размеры, структуру и очертания поверхности предметов |                    |      |                    |      |
| Отсутствие положительной динамики                                                 | 17,4               | 4    | 77,8               | 14   |
| Положительная динамика                                                            | 82,6*              | 19   | 22,2               | 4    |
| Острые, колющие или пульсирующие боли, длящиеся от 1 с до 1–2 мин                 |                    |      |                    |      |
| Отсутствие положительной динамики                                                 | 13                 | 3    | 66,7               | 14   |
| Положительная динамика                                                            | 87*                | 20   | 33,3               | 7    |
| Глубокая боль                                                                     |                    |      |                    |      |
| Отсутствие положительная динамики                                                 | 30,4               | 7    | 68,2               | 15   |
| Положительная динамика                                                            | 69,6*              | 16   | 31,8               | 7    |
| Снижение способности чувствовать боль, порезы, синяки, травмы                     |                    |      |                    |      |
| Отсутствие положительной динамики                                                 | 29,2               | 7    | 73,7               | 14   |
| Положительной динамика                                                            | 70,8*              | 17   | 26,3               | 5    |
| Чувство онемения (как при введении новокаина), но без покалывания                 |                    |      |                    |      |
| Отсутствие положительной динамики                                                 | 21,9               | 7    | 65,4               | 17   |
| Положительная динамика                                                            | 78,1*              | 25   | 34,6               | 9    |
| Снижение способности отличать горячее от холодного                                |                    |      |                    |      |
| Отсутствие положительной динамики                                                 | 28,6               | 8    | 61,9               | 13   |
| Положительная динамика                                                            | 71,4*              | 20   | 38,1               | 8    |
| Примечание. * – Различия между группами достоверны ( $p<0,05$ ).                  |                    |      |                    |      |

Примечание. \* – Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

жительной динамики в целом, снижения способности ощущать поверхность предметов, механические повреждения, отличать горячее от холодного, острых, глубоких болей, чувства онемения без покалывания в основной группе в сравнении с теми же клиническими проявлениями в контрольной группе (табл. 4).

В связи с тем, что достоверных межгрупповых различий в темпе регресса диареи, не связанной с раздражением или заболеванием кишечника, нарушений эякуляции, эрекции, сухости глаз, повышенной чувствительности к прикосновению, дискомфорта с чувством жжения выявлено не было, указанные данные не представлены.

### Динамика пульса и систолического артериального давления у больных с ортостатической гипотонией

Были выявлены признаки ортостатической гипотонии в основной группе – в 28,2 % случаев (11 больных), контрольной группе – в 30,8 % случаев (12 больных). Не было выявлено межгрупповых различий показателей систолического АД (АДс.) и пульса: АДс. в основной группе составило

129,1±4 мм рт. ст., в контрольной – 135,2±4,9 мм рт. ст.; пульс в основной группе – 81,3±2,1 ударов в мин, в контрольной группе – 79,5±1,9 ударов в мин.

У больных, получавших терапию церебролизин, определялось преобладание разности АДс. в положении лежа и при пребывании больного в положении стоя через 1 мин ( $p < 0,05$ ) и 3 мин ( $0,05 < p < 0,1$ ) – на первом осмотре по сравнению с указанными показателями при повторном осмотре (табл. 5). В основной группе было выявлено преобладание ( $0,05 < p < 0,1$ ) разности (учащения) пульса при пребывании больного в вертикальном положении через 1 мин и значения пульса в горизонтальном положении при первом осмотре по сравнению с разностью зафиксированных значений пульса при повторном наблюдении. Достоверной разницы АДс. и пульса на 5-й мин при перемене положения тела больного при первом и повторном осмотре в основной группе не выявлялось.

В контрольной группе различия разности АД и пульса при первом и повторном осмотрах достоверными не были.

#### Информация о препарате

#### ЦЕРЕБРОЛИЗИН (Эвер Нейро Фарма Гмбх, Австрия) Раствор для инъекций

#### СОСТАВ

В 1 мл водного раствора препарата содержится 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, аминокислот). Активная фракция Церебролизина представлена пептидами, молекулярный вес которых не превышает 10 тыс. Да.

#### ПОКАЗАНИЯ

Болезнь Альцгеймера, синдром деменции различного генеза, ишемический инсульт, травматические повреждения головного и спинного мозга, хроническая цереброваскулярная патология, задержка умственного развития у детей, расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей; в комплексной терапии эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

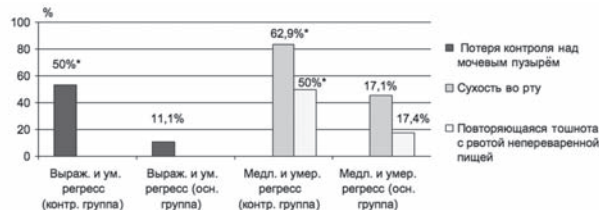
#### ДОЗИРОВКА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Применяется только парентерально в виде в/мышечных инъекций и в/венных инфузий. Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Стандартная продолжительность курса лечения – 4 нед (5 инъекций/инфузий в неделю, жела-

тельно – ежедневно). При острых состояниях (ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, осложнения нейрохирургических операций) Церебролизин рекомендуется вводить в виде капельных инфузий в ежедневной дозе 10–60 мл в 100–250 мл физиологического раствора в течение 60–90 минут. Продолжительность курса – 10–25 дней. В резидуальном периоде мозгового инсульта и травматического повреждения головного и спинного мозга препарат назначается внутривенно по 5–10 мл в течение 20–30 дней. При психоорганическом синдроме и депрессии – внутривенные инфузии по 5–10 мл в течение 20–25 и 10–15 дней соответственно. При болезни Альцгеймера, деменции сосудистого и смешанного альцгеймеровско-сосудистого генеза рекомендуемые дозировки составляют 20–30 мл в 100–200 мл физиологического раствора, на курс лечения – 20 инфузий. В нейропедиатрической практике – по 1–2 мл (до 1 мл на 10 кг массы тела) в/м ежедневно.

**Разделы:** Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Противопоказания, Беременность и лактация, Особые указания, Побочные действия – см. в инструкции по применению препарата.

Рис. 1. Темп динамики вегетативных проявлений диабетической нейропатии



Примечание. \* – Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5. Динамика пульса и систолического артериального давления при ортостатической пробе в основной группе

| Разность АД и пульса между пребыванием больного в разных положениях | 1-й осмотр | 2-й осмотр |
|---------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Систолическое АД                                                    |            |            |
| Лежа – 1 мин                                                        | 27,5±2,7*  | 18,8±2,6   |
| Лежа – 3 мин                                                        | 18,1±4,1** | 9,5±3,9    |
| Лежа – 5 мин                                                        | 10,3±2,7   | 6,4±1,4    |
| Пульс                                                               |            |            |
| 1 мин – лежа                                                        | 30,3±1,1** | 27,6±0,9   |
| 3 мин – лежа                                                        | 14,1±3,1   | 9,3±2      |
| 5 мин – лежа                                                        | 16,3±3,1   | 10,9±3     |

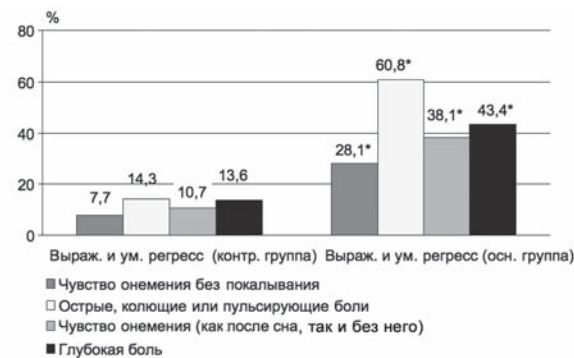
Примечание. \* – Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ), \*\* – слабодостоверны ( $0,1 > p > 0,05$ ).

### Обсуждение результатов

По шкале NDS, NSC и ВАШ наблюдалось достоверное преобладание положительной динамики нейропатических проявлений в основной группе больных. Было выявлено достоверное преобладание положительной динамики нарушенной вибрационной чувствительности; сниженной мышечной силы в ногах у больных основной группы. При исследовании поверхностных видов чувствительности в отдельности определялось достоверное превалирование болевой и температурной чувствительности у больных, получавших церебролизин; слабодостоверное – тактильной чувствительности у больных основной группы. Не было выявлено достоверных различий между группами в динамике сухожильных рефлексов.

Отмечалось достоверное преобладание регресса болевого синдрома по шкале ВАШ. Достоверное превалирование положительной динамики – уменьшение как острых, колющих или пульсирующих болей, так и глубоких болей (по шкале NSC) определялось у больных основной группы. Было выявлено достоверное преобладание значительного и умеренного (в сумме) регресса глубоких и острых болей у пациентов основной группы. Также у больных основной группы с большей частотой выявлялся значительный и умеренный (в сумме) темп регресса – снижение чувствительности к механическому повреждению, способности отличать горячее от холодного, онемение без покалывания. Чувство онемения (как после сна, так и без него) также характеризовалось превалированием значительного и умеренного (в сумме) темпа регресса, однако доля положительной динамики данного клинического признака достоверно не различалась в контрольной и основной группах. В целом, у больных основной группы достоверно превалировала положительная динамика нарушенной способности ощущать поверхность предмета, регресс указанных нарушений был преимущественно умеренным и незначительным. Не наблюдалось достоверных различий между группами в динамике ощущения дискомфорта с чувством жжения, повышенной чувствительности к прикосновению.

Рис. 2. Темп положительной динамики чувствительных проявлений диабетической нейропатии



Примечание. \* – Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

Определялось достоверное преобладание частоты положительной динамики над повторяющейся тошнотой с рвотой непереваренной пищей, сухостью во рту, нарушенным контролем мочевого пузыря у больных основной группы в целом. Также у пациентов основной группы было выявлено преобладание положительной динамики над обморочными состояниями, возникающими при перемене положения тела, в то время как различий между группами в темпе регресса обморочных состояний не отмечалось.

Не было выявлено различий между группами в достижении положительной динамики над стойкой диареей, особенно ночью, не связанной с раздражением или заболванием кишечника, нарушениями эрекции, эякуляции, нарушениями контроля над прямой кишкой, сухостью глаз.

Таким образом, применение церебролизина оказалось эффективным в лечении острых, длительностью 1–2 мин, и глубоких болевых проявлений, вегетативных, чувствительных «негативных» проявлений, чувства онемения и двигательных нарушений. У больных основной группы ряд проявлений ДАН, к которым были отнесены стойкая диарея, не связанная с заболванием кишечника; нарушения эрекции, эякуляции; нарушения контроля над прямой кишкой; сухость глаз, оказались ригидными в своем течении. Регресс субъективных признаков ортостатической гипотонии, преваляровавший у больных основной группы, коррелировал с положительной динамикой объективных проявлений ортостатической гипотонии.

Выявленные особенности регресса нейропатии у больных с инсулинозависимым диабетом обуславливают целесообразность применения церебролизина в лечении ряда клинических проявлений, связанных с поражением автономной нервной системы, болевого синдрома различного характера, сенсорных расстройств и моторных нарушений.

### Литература

- Аметов А.С., Мамедова И.Н. Лечение  $\alpha$ -липовой кислотой (берлитином) периферической вегетативной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2 типа. Клин фармакол и тер 2003; 12 (2): 74–80.
- Богданов Э.И., Талантов В.В., Мухаметзянов Р.З. Неврологические осложнения сахарного диабета. Методическое пособие. Часть I, Казань, КГМУ. 2000.
- Богданов Э.И., Саковец Т.Г., Гильмуллин И. Ф. Влияние терапии церебролизином на динамику проявлений диабетической полинейропатии. Журн неврол и психиат 2009; 109: 9: 31–34.
- Зиновьев О.В., Салтыкова Б.Б., Горбачева Ф.Е. Особенности патогенеза и клинических проявлений дистальной диабетической невропатии у больных с сахарным диабетом типов 1 и 2. Неврол журн 2006; 11: 5: 14–20.
- Строков И.А., Козлова Н. А., Мозолевский Ю. Э. и др. Эффективность внутривенного введения трометамоловой соли тиоктовой ( $\alpha$ -липовой) кислоты при диабетической полинейропатии. Журн неврол и психиат 1999; 6: 18–22.

6. Строков И.А. Фармакотерапия диабетической полинейропатии: реальность и перспективы. Неврол журн 2001; 5: 4–8.

7. Appel S. ALS: immune factors in motor neuron cell injury. In: Neurobiology of ALS: education program syllabus. Minneapolis: American Academy of Neurology, 1999: 101–113.

8. Biesenbach G., Grafinger P., Eichbauer-Sturm G. et al. Cerebrolysin in treatment of painful diabetic neuropathy. Wien Med Wochenschr 1997; 147 (3): 63–66.

9. Calcutt N.A., Jolivant C.G., Fernyhough P. et al. Growth factors as therapeutics for diabetic neuropathy. Curr drug targets 2008; 9: 47–59.

10. Carrett N.E., Malcangio M., Dewhurst M. et al.  $\alpha$ -lipoic acid corrects neuropeptide deficits in diabetic rats via induction of trophic support. Neurosci. Lett 1997; 222: 191–194.

11. Daousi C., MacFarlane I. A., Woodward A. et al. Chronic painful peripheral neuropathy in a urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med 2004; 21: 976–982.

12. Ropper A.H., Gorson K. C., Gooch C. L. et al. Vascular endothelial growth factor gene transfer for diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blinded trial. Ann Neurol 2009; 65: 386–393.

13. Sinnreich M., Taylor B. V., Dyck P. J. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features and pathophysiological basis. Neurol 2005; 11 (2): 63–79.

14. Vinik A., Maser R., Mitchell B., et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care 2003; 26: 1553–1579.

15. Vinik A., Ullal J., Parson H. K. et al. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. Natur clin pract endocrinol & metabol 2006; 2(4): 1–13.

16. Waldmeier, P. C. Prospects for antiapoptotic drug therapy of neurodegenerative diseases. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27(2): 303–321.

17. 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: 421–30.

18. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. Diabetes care 2008; 31(2): 255–261.

19. Zochodne D.W. Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestation and mechanisms. Muscle & nerve 2007; 36: 144–166.

$\beta_2$ -агонисты, анти-