

Лечение диабетической полинейропатии

А.Н. Грацианская

РГМУ, Москва

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, лечение, мильгамма, мильгамма композитум.

Социально-экономическую значимость проблемы диабетической нейропатии трудно переоценить, поскольку сахарный диабет – одно из самых распространённых заболеваний современности. По оценкам ВОЗ, более 180 млн человек в мире больны диабетом, и к 2030 г. эта цифра может более чем удвоиться. Нарушение обмена веществ при сахарном диабете приводит, так или иначе, к поражению всех органов и систем организма. Чаще всего инвалидизация и сокращение продолжительности жизни пациентов с диабетом являются следствием поздних сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, инсульт, заболевания периферических сосудов (макроангиопатии), а также ретинопатии, нефропатии, нейропатии (микроангиопатии). Диабетическая нейропатия (наиболее распространённой формой диабетической нейропатии является полинейропатия) затрагивает более 50 % больных диабетом [1]. Полинейропатии характеризуются диффузным поражением нервных волокон, входящих в состав различных нервов, и занимают ведущее место среди неврологических осложнений соматических заболеваний. Как правило, клинические симптомы развиваются спустя 5–10 лет от начала основного заболевания, считается, что не менее чем у 10 % пациентов сахарный диабет и верифицируется только после манифестации нейропатии [2]. Обычно диабетическая нейропатия проявляется покалываниями, болями, онемением или слабостью в руках и ногах. К факторам риска развития полинейропатии у больных диабетом относят длительность самого заболевания, уровень и значительные колебания Hb_{A1c} (гликозилированный гемоглобин является показателем компенсации углеводного обмена на протяжении последних 60–90 дней) в крови, дислипидемию, высокий индекс массы тела, альбуминурию, гипертензию и курение [21].

Сегодня достижение стабильной нормогликемии является первым этапом в лечении диабетической нейропатии, который, тем не менее, имеет огромное значение, что подтверждается сопоставимостью частоты развития нейропатий у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа. Так, в исследовании DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993) было показано, что адекватный гликемический контроль приводит к уменьшению частоты развития новых случаев полинейропатии, а у пациентов с недавно выявленной полинейропатией на фоне стабильного гликемического контроля отмечался регресс клинических симптомов [20]. Последовавшее затем исследование [22], в которое было включено большинство участников DCCT показало, что предшествующий длительный адекватный гликемический контроль достоверно улучшал отдалённый прогноз, снижая вероятность развития полинейропатии и других поздних осложнений диабета. Однако в рутинной клинической практике, оптимальная и длительная компенсация углеводного обмена достигается у относительно небольшого

числа пациентов. Учитывая прогрессирующий характер заболевания, весьма актуальным является возможность использования лекарственных препаратов, влияющих на различные звенья патогенеза диабетической нейропатии. При нарушениях, приводящих к снижению качества жизни пациента, наряду с базовыми антидиабетическими препаратами, рекомендуют применять также специфическое лечение поражённых нервных волокон и микрососудов. Типичным поражением периферических нервов при диабете является дистальная полинейропатия. Метаболические изменения преимущественно поражают сенсорные нервные волокна, в результате чего возникают парестезии и боли. Пациентов беспокоят покалывания, онемение, зябкость стоп или чувство жжения, боли в конечностях. В течение нескольких лет болезненные симптомы появляются преимущественно в покое, а затем становятся всё более постоянными и интенсивными. Обычно с самого начала заболевания удаётся выявить нарушения болевой, температурной и/или вибрационной чувствительности, снижение рефлексов и двигательные расстройства [3]. Помимо борьбы с гипергликемией, многие авторы связывают определённые перспективы в лечении диабетической нейропатии с проведением профилактической терапии, направленной на улучшение метаболизма нервной ткани. Собственно метаболическая терапия предполагает применение препаратов, содержащих вещества, свойственные внутренней среде организма и обладающих первично метаболическим действием, т. е. влияющих на гомеостаз, непосредственно включаясь в биохимические процессы в качестве субстратов, коферментов, кофакторов или других участников метаболизма, а не через регулирующие механизмы, как абсолютное большинство лекарств. Обычно метаболические препараты имеют вспомогательное значение, но при нейропатиях их роль возрастает, поскольку нарушения метаболизма являются, в данном случае, важным звеном патогенеза [4]. Патогенетически обоснованным при лечении диабетической нейропатии является, таким образом, применение витаминов группы В, благодаря их специфическому нейротропному действию [5]. Витамины группы В широко назначают в качестве метаболической терапии с целью улучшения функции периферических вегетативных нервных волокон, замедления прогрессирования осложнений и уменьшения интенсивности болевого синдрома [6].

Нейротропными традиционно считаются следующие витамины группы В – тиамин (B_1), пиридоксин (B_6) и цианокобаламин (B_{12}). Эти витамины обладают разнообразными метаболическими и клиническими эффектами, но их объединяет высокая значимость для нормального функционирования нервной ткани (таблица).

При создании высоких концентраций тиамина в крови его нейротропное действие проявляется уменьшением болевых ощущений, связанных с патологическими процессами в нервных волокнах. Особое значение в лечении осложнений сахарного диабета имеет способность высоких концентраций тиамина блокировать гликирование белка.

Витамин B_6 – пиридоксин – является кофактором более чем для 100 ферментов, влияет на структуру и функцию нервной ткани, в первую очередь благодаря способности регулировать метаболизм аминокислот, обеспечивая, таким образом, нормализацию белкового обмена и препятствуя накоплению избыточных количеств нейротоксичного амиака. Оптимизация деятельности нервной системы дополнительно обеспечивается участием пиридоксина в синтезе катехоламинов, гистамина и тормозящего медиатора ЦНС – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Кроме того, пиридоксин

Таблица. Основные функции тиамина (В ₁), пиридоксина (В ₆) и цианокобаламина (В ₁₂) [по 4 с изменениями]		
Обменные процессы	Нейротропное действие	Другие эффекты
Тиамин (В₁)		
Участие в дегидрогеназных комплексах цикла Кребса. Дегидрогенизация кетокислот с разветвленной боковой цепью. Регуляция активности пентозофосфатного цикла.	Участие в проведении нервного импульса. Обеспечение аксонального транспорта, определяющего регенерацию нервной ткани. Модуляция нервно-мышечной передачи в н-холино-рецепторах. Регуляция «болевого» активности нерва.	Антиоксидантный. Блокада гликирования белков. Иммуномодуляция за счёт лимфопротективной активности.
Пиридоксин (В₆)		
Дез- и переаминирование аминокислот. Декарбоксилирование аминокислот. Фосфорилирование гликогена. Участие в обмене фолиевой кислоты.	Обеспечение синаптической передачи (участие в синтезе катехоламинов, гистамина). Обеспечение процессов торможения в ЦНС (участие в синтезе ГАМК).	Антиагрегантный. Улучшение абсорбции магния из ЖКТ и его накопления в клетке. Поддержание процессов кроветворения.
Цианокобаламин (В₁₂)		
Стимуляция нуклеинового обмена через активацию фолиевой кислоты. Участие в белковом, углеводном и жировом обмене (опосредованно). Гемопоз.	Участие в синтезе миелиновой оболочки. Уменьшение болевых ощущений, связанных с поражением периферической нервной системы.	Активация свёртывающей системы. Регуляция функции желудочно-кишечного тракта.

увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в обменных процессах и в деятельности нервной системы.

Для коррекции нарушений обмена, возникающих при сахарном диабете, важную роль играет анаболическая функция третьего нейротропного витамина – цианокобаламина (В₁₂). При лечении диабетической нейропатии наиболее значимы способность витамина В₁₂ восстанавливать структуру миелиновой оболочки и уменьшать нейрогенные боли. В лечении полинейропатий возможно использование как каждого из нейротропных витаминов в отдельности, так и их комплексы.

Витамин В₁ (тиамин). Как и другие водорастворимые витамины при приёме внутрь, тиамин имеет низкую биодоступность [7], что не может быть компенсировано увеличением дозы, поскольку вса-

сывание тиамина осуществляется посредством активного транспорта, т. е. механизма, способного к «насыщению», что ограничивает всасывание [8]. Значительно большей биодоступностью и отсутствием эффекта «насыщения» обладает уникальное липофильное вещество с тиаминоподобной активностью – бенфотиамин [9, 10]. Бенфотиамин, благодаря своей жирорастворимости, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, а также через липофильную оболочку нервных клеток. Внутри клеток бенфотиамин быстрее превращается в тиаминдифосфат, который способствует оптимальной утилизации глюкозы. Таким образом, липофильный бенфотиамин обладает лучшей фармакокинетикой, что определяет его использование с большей эффективностью.

Витамин В₆ (пиридоксин). Пиридоксин всасывается в тощей кишке с помощью механизма пассивной диффузии, который не имеет эффекта насыщения, в связи с чем поступление пиридоксина в кровь зависит от его концентрации в просвете кишки.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин). Для всасывания в кишечнике соответствующих суточной потребности доз цианокобаламина, синтезирующихся микрофлорой кишечника и поступающих с пищей, используется внутренний антианемический фактор Касла. При создании в кишечнике более высоких, чем физиологические, концентраций цианокобаламина, всасывание возможно и без участия фактора Касла за счёт пассивного транспорта и пиноцитоза. Длительное сохранение цианокобаламина в организме обусловлено, в частности, эффектом печёочно-тонкокишечной циркуляции.

При внутримышечном введении тиамина, пиридоксина и цианокобаламина их биодоступность составляет около 20 %.

Компания Вёрваг Фарма представляет на рынке два высокоэффективных нейротропных препарата, которые составляют единый курс лечения:

- Мильгамма – инъекционный препарат, содержащий в 2 мл (1 ампула) по 100 мг тиамина и пиридоксина, а также 1000 мкг цианокобаламина. Наличие в составе препарата 20 мг лидокаина и малый объём ампулы делают инъекции практически безболезненными, а лечение комфортным для пациента;
- Мильгамма композитум – комбинированный препарат, содержащий в 1 драже 100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина.

Курс лечения состоит из 10 внутримышечных инъекций Мильгаммы и 6 недель перорального приёма Мильгаммы композитум по 1 драже 3 раза в день. Профилактические курсы Мильгаммы композитум рекомендуется проводить 2 раза в год.

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Способствуют усилению кровотока и улучшают работу периферической нервной системы. Тиамин играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиаминпирофосфат) и АТФ (аденозинтрифосфат). Пиридоксин участвует в метаболизме протеина и, частично, в метаболизме углеводов и жиров. Особенностью данных препаратов является синергизм компонентов, проявляющийся в положительном влиянии на нервную, нейромышечную и сердечно-сосудистую системы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве патогенетического и симптоматического средства в со-

**МИЛЬГАММА (раствор для инъекций),
МИЛЬГАММА КОМПОЗИТУМ (драже)
(Woerwag Pharma GmbH. & Co. KG, Германия)**

ставе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы различного происхождения: невралгия, неврит, парез лицевого нерва, ретробульбарный неврит, ганглиониты (включая опоясывающий лишай), плексопатия, нейропатия, полинейропатия (диабетическая, алкогольная и др.), ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп, неврологические проявления остеохондроза позвоночника: радикулопатия, люмбаго, мышечно-тонические синдромы.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Применение при беременности и в период лактации, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

Эффективность препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум доказана многочисленными исследованиями.

Большинство исследований представляют результаты применения стандартной дозы Мильгаммы композитум (по 3 драже в сутки, что соответствует 300 мг бенфотиамина и 300 мг пиридоксина) для лечения диабетической полинейропатии.

Практически все исследователи включали пациентов с болевой формой нейропатии, и всеми была показана высокая эффективность приёма Мильгаммы композитум внутрь в отношении болевого синдрома.

По данным различных авторов, уже через 3 недели приёма Мильгаммы интенсивность спонтанных болей в ногах уменьшалась на 30–50 %, причём большинство пациентов, принимавших до лечения анальгетические средства, к этому моменту отказывались от них. К концу 6-недельного курса терапии интенсивность болей уменьшалась в 2–3 раза и более, что зависело от их исходной интенсивности – чем сильнее был выражен болевой синдром, тем труднее достигался положительный эффект. Полного исчезновения болей удавалось добиться в 30–66 % случаев [4].

Сходные результаты в отношении динамики вибрационной чувствительности представлены G. Jemtendy: параллельно порогу вибрационной чувствительности снижались пороги тактильной и температурной чувствительности [13]. Все авторы единодушны в том, что препарат хорошо переносится; в единичных случаях отмечались аллергические реакции в виде кожного зуда и крапивницы [4].

Таким образом, одним из наиболее постоянных и в то же время демонстративных эффектов, наблюдаемых при приёме Мильгаммы композитум, можно считать купирование болевого синдрома, связанного с поражением периферической нервной системы. Однако, несмотря на выраженность и стабильность анальгезирующего эффекта, для его развития требуется определённое время, что при многих нейрогенных болевых синдромах высокой интенсивности ограничивает применение пероральных препаратов, поэтому рекомендуется комбинированный курс Мильгаммы и Мильгаммы композитум. Согласно результатам исследований, ежедневные внутримышечные инъекции 2 мл Мильгаммы при острых болях в спине по влиянию на болевой синдром сравнимы с ежедневными инъекциями 75 мг диклофенака, причём выраженный положительный эффект на фоне Мильгаммы достигался даже чаще, а побочные эффекты практически отсутствовали [4].

В другом клиническом исследовании у 24 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа проводили лечение препаратом Мильгамма композитум и об эффективности судили по скорости проведения нервного импульса. Первые две недели препарат назначался в дозе 320 мг, а затем по 120 мг в течение следующих 10 недель. В группе лечения показатели скорости проведения импульса по нерву (*n. peroneus*) достоверно улучшились. Было также отмечено достоверное улучшение вибрационной чувствительности. В период исследования, которое продолжалось в течение года, больные получали поддерживающую дозу препарата Мильгамма композитум. Скорость проведения импульса по нерву и вибрационная чувствительность к концу исследования ещё возросли [14].

И, наконец, в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании BENDIP (Benfotiamine in the treatment of Diabetic Polineuropathy, 2008) также было показано положительное воздействие бенфотиамина на симптомы диабетической полинейропатии. Таким образом, благодаря

улучшению метаболизма глюкозы и другому (антиоксидантному) воздействию, бенфотиамин расширяет возможности лечения пациентов с диабетической полинейропатией [15].

Благоприятный эффект бенфотиамина был показан и в терапии алкогольной (второй по частоте встречаемости [2]) полинейропатии. Так, в контролируемом исследовании «BAP 1 STUDY» (Benfotiamine in Treatment of Alcoholic Polineuropathy) в течение 8 недель при алкогольной полинейропатии в одной группе больных (30 пациентов) использовали перорально бенфотиамин в дозе 320 мг/сут, во второй группе (26 пациентов) – перорально комбинацию бенфотиамина, пиридоксина и цианокобаламина, а в третьей группе (28 пациентов) – перорально плацебо [16]. Бенфотиамин улучшал вибрационную чувствительность, мышечную силу и состояние больных по шкале нейропатических нарушений в обеих группах, получавших только бенфотиамин или его комбинацию с другими витаминами группы В.

В российских исследованиях по диагностике и лечению нейропатической боли (Е.И. Анисимова, А.Б. Данилов, 2001; Е.И. Анисимова, А.Б. Данилов, 2003) было также показано, что бенфотиамин достоверно уменьшал интенсивность болевого синдрома при алкогольной полинейропатии. У 14 человек, участвовавших в исследовании, использовали бенфотиамин перорально в дозе 450 мг/сут в течение 2 недель и затем в дозе 300 мг/сут ещё в течение 4 недель. Было отмечено достоверное уменьшение болей, сенсорного и моторного дефицита и улучшение ЭМГ-показателей [17, 18].

В 2008 г. эффективность и безопасность применения витаминов группы В в лечении полинейропатий стали объектом систематического Кокрановского обзора (Ang CD, M.J.M. Alviar, A.L. Dans и соавт., 2008). Преимущественно исследования, попавшие в обзор, касались применения различных доз бенфотиамина. Заключение авторов относительно эффективности данного вмешательства не были однозначно положительными (указывалось на недостаточное количество исследований, соответствующих критериям включения в обзор), но отмечена хорошая переносимость препаратов, согласно всем включённым источникам [19].

Согласно существующим правилам, типовая клинико-фармакологическая статья (ТКФС, типовая инструкция к применению) к препарату должна содержать только надёжную, проверенную в качественных клинических исследованиях информацию. Если относительно какого-либо аспекта применения препарата информации недостаточно – компания-производитель обязана отметить это в ТКФС в разделе «Противопоказания». Чаще всего с таким положением вещей сталкиваются педиатры – именно отсутствие крупных контролируемых исследований с участием детей приводит к тому, что более половины лекарств в практике детского врача в соответствующих разделах своих ТКФС содержат, как и Мильгамма, противопоказание: «Детский возраст, в связи с отсутствием данных». Но исследования по эффективности и безопасности применения Мильгаммы и Мильгаммы композитум у детей существуют (основанием к их проведению явились, очевидно, обнадеживающие результаты предшествующих исследований на взрослых), и авторы оценивают результаты как, безусловно, положительные. Так, на кафедре эндокринологии детского и подросткового возраста РМАПО МЗ РФ (Г.И. Сивоус, 2005) проведено открытое контролируемое исследование эффективности и безопасности Мильгаммы композитум у детей, подростков и молодых взрослых с диабетической периферической сенсорно-моторной полинейропатией. После 6 недель терапии достоверно снизилось число жалоб и улуч-

шились объективные симптомы полинейропатии, наблюдалась положительная динамика электромиографических параметров. Потребность больных в инсулине при этом не изменилась [23].

Н.В. Болотова и С.В. Худошина (2007) изучали различные способы коррекции диабетической полинейропатии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. В исследование были включены 100 пациентов (средний возраст – $12,5 \pm 1,5$ лет; средняя длительность диабета – $6,5 \pm 2,5$ лет), которые были разделены на 4 группы по 25 человек по типам вмешательств. Всем пациентам проводили коррекцию уровня гликемии посредством изменения дозы инсулина и характера питания и, кроме того, лечение включало:

- в 1-й группе (контрольной) – только коррекцию гликемии;
- во 2-й группе – магнитотерапию;
- в 3-й группе – Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза/сут.;
- в 4-й группе – магнитотерапию и Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза/сут.

Степень компенсации углеводного обмена определяли по уровню Hb_{A1c} , метаболические изменения – по уровню метаболитов NO (аналитическим методом).

Результаты, которые оценивали через 1,5 мес после лечения, показали, что результаты лечения в 3-й и 4-й группах были достоверно лучше, чем в контрольной. Наибольший эффект отмечался у детей, получавших комплексное лечение полинейропатии (препарат «Мильгамма композитум» совместно с магнитотерапией, 4-я группа), на фоне которого уровень метаболитов NO в сыворотке крови снизился в среднем в 2,5 раза, а проводимость периферических нервов увеличилась в 1,4 раза. По мнению авторов, эффективность Мильгаммы композитум при диабетической полинейропатии у детей может считаться доказанной, особенно в составе комплексного лечения, включающего, помимо медикаментозных препаратов, физические методы терапии, которые могут оказывать как местное, так и общее действие, вызывать адаптивные реакции, способствующие нормализации обменных процессов, улучшению микроциркуляции и периферического кровообращения, восстановлению проводящей функции периферических нервов [24].

В.Р. Чистякова (2003 г.) приводит положительные результаты применения Мильгаммы при острой нейросенсорной тугоухости у детей. Отмечается, что использование этого препарата в комплексе реабилитационных мероприятий позволяет в 3 раза сократить продолжительность терапии нейросенсорной тугоухости при достижении более стойкого терапевтического эффекта. Мильгамма не вызвала побочных эффектов и хорошо переносилась больными [25].

Ещё одно исследование В.Р. Чистяковой (2008 г.) с участием 123 детей с различными неврологическими поражениями ЛОР-органов показало возможность использования Мильгаммы в качестве монотерапии при парезах мягкого неба разной этиологии, субъективном шуме в ушах, гиперактии, фонофобии и гипокинетической дисфонии у подростков с выраженными явлениями юношеской вегетососудистой дистонии. Высокая терапевтическая эффективность препарата, хорошая переносимость и удобство применения позволяют, по заключению автора, оценивать этот препарат как наиболее перспективный при лечении неврологических поражений ЛОР-органов у детей [26].

Таким образом, и результаты экспериментальных работ, и данные клинических исследований позволяют считать, что Мильгамма и Мильгамма компо-

зитум занимают видное место в клинической практике (в т. ч. и педиатрической) как при лечении диабетической полинейропатии, так и у пациентов с нейропатиями другого происхождения.

Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ–312, сентябрь 2006 г. <http://www.who.int>
2. Воробьева О.В. Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями // *Consilium-medicum*. 2006; 8: 2.
3. Мкртумян А.Ф. Лечение сахарного диабета и его осложнений // *РМЖ*. 2002; 10: 17.
4. Городецкий В.В. Лечение диабетической полиневропатии и других дистрофически дегенеративных и воспалительных заболеваний периферической нервной системы метаболитическими препаратами. Методические рекомендации. М.: ИД Медпрактика-М. 2004; 36.
5. Балаболкин М.И. Применение препарата «Мильгамма» в комплексной терапии диабетической нейропатии. Методические рекомендации. М.: 2002.
6. Котов С.В., Калинин И.Г., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000; 232.
7. Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine // *Int. J. of Clin. Pharmacol. And Therap.* 1996; 34: 2: 47–50.
8. Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полиневропатии. http://www.voed.ru/art_031.htm.
9. Fujiwara M. Allithiamine and its properties // *J. Nutr. Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1967; 22: 57–62.
10. Benfotiamine in der Therapie von Polyneuropathien. -Stuttgart-New York, Thieme, 1998; 29–33.
11. Садеков Р.А., Данилов А.Б., Вейн А.М. Лечение диабетической полиневропатии препаратом мильгамма 100 // *Журн. неврологии и психиатрии*. 1998; 9: 30–32.
12. Stracke H., Lindermann A., Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1996; 104: 311–316.
13. Jermendy G. The effectiveness of Milgamma in treatment of diabetic polyneuropathy // *Medicuc Universalis*. 1995; 217–220.
14. Подачина С.В., Мкртумян А.М. Мильгамма композитум – препарат выбора в лечении диабетической нейропатии // *Русский медицинский журнал*. 2008; 16:30.
15. Stracke H., Gaus W., Federlin K., Achenbach U., Bretzel R. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008; DOI 10.1055/S-2008-1065351.
16. Mehta R., Shangari N., O'Braen P.J. Preventing cell death induced by carbonil stress, oxidative stress or mitochondrial toxins with vitamin B anti-AGE agents // *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52: 3: 379–385.
17. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Эффективность бенфотиамина в лечении алкогольной полиневропатии // *Журн неврол и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2001; 4: 216–221.
18. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Нейропатический болевой синдром: клинко-нейрофизиологический анализ // *Неврол. журн* 2003; 10: 15–22.
19. Ang CD, Alviar MJM, Dans AL, Bautista-Velez GGP, Villaruz-Sulit MVC, Tan JJ, Co HU, Bautista MRM, Roxas AA. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004573. DOI: 10.1002/14651858.CD004573.pub3.
20. DCCT (The Diabetes Control and Complications 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.
21. Tesfaye S, Chaturvedi N., Simon E.M. et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy // *The New England Journal of Medicine*. 2005; 4: 352: 341–350.
22. Martin C. L., Albers J., Herman W. H. et al. Neuropathy Among the Diabetes Control and Complications Trial Cohort 8 Years After Trial Completion // *Diabetes Care*. 2006; 29: 340–344.
23. Сивоус Г.И. Опыт применения препарата Мильгамма драже у детей, подростков и молодых взрослых с диабетической периферической сенсорно-моторной полинейропатией // *Фарматека*. 2005; 9: 104.
24. Болотова Н.В., Худошина С.В. Особенности течения и терапии периферической полинейропатии при сахарном диабете 1 типа у детей // *Лечащий врач*. 2007; 10.
25. Чистякова В.Р. Мильгамма в комплексном лечении острой нейросенсорной тугоухости в детском возрасте // *Фарматека*. 2003; 2: 65: 23–24.
26. Чистякова В.Р. Мильгамма в детской отоларингологической практике № 5 от 2008 г. 2008; 49–53.