

УДК 616.379-008.64-06:616.85:616.12-008.46-085

ПРИМЕНЕНИЕ ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ю.П. Стручкова, И.Г. Починка, Е.П. Морозова, ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Стручкова Юлия Владимировна – e-mail: struchkovajulia@rambler.ru

Введение. Сочетание сахарного диабета 2-го типа (СД2) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) является широко распространенным синдромом. Среди хронических осложнений СД2 особое место занимает кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), которую рассматривают как один из механизмов прогрессирования ХСН. Тиоктовая кислота широко используется для лечения периферической нейропатии. Влияние тиоктовой кислоты на КАН и возможности лечения у больных с ХСН практически не изучались.

Цель. Изучить эффективность перорального применения тиоктовой кислоты у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа, осложненного кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Материалы и методы. Обследовано 82 пациента с СД2, страдающих ХСН. У 50 больных выявлена КАН. Методом простой рандомизации пациенты были распределены на 2 группы: основная (27 человек) – назначалась тиоктовая кислота, контрольная (23 человека) – тиоктовая кислота не назначалась. Больным основной группы назначался препарат тиоктовой кислоты «Тиогамма®» (фирма Woenwag Pharma) в дозе 600 мг 1 раз в день перорально в течение 3 месяцев. Плановые визиты проведены через 3 и 6 месяцев от начала включения в исследование. На каждом визите пациентам определялся уровень гликированного гемоглобина, гликемия натощак, для определения тяжести сердечной недостаточности использовали тест 6-минутной ходьбы, шкалу оценки клинического состояния, изучалась вариабельность сердечного ритма (при SDNN < 33 мсек. диагностировалась КАН). На момент включения в исследование проводилось Эхо-КГ.

Результаты. В основной группе показатель SDNN увеличился с 18 мсек. [15;22] до 28 мсек. [19;35] к 3-му месяцу и до 30 мсек. [14;36] к 6-му месяцу исследования ($p < 0,005$). В группе контроля выявлено прогрессивное ухудшение показателя SDNN – 18 мсек. [14;26] на момент включения в исследование, через 3 месяца – 15,5 мсек. [1;23], через 6 месяцев – 13 мсек. [1;19] ($p = 0,03$). В контрольной группе произошло достоверное ухудшение результата Т6МХ с 295 м [180;324] исходно до 274 м [220;294] к 3-му месяцу ($p = 0,03$) и до 240 м [180;299] к 6-му месяцу ($p = 0,009$). Пациенты из основной группы не имели достоверного снижения результата Т6МХ: 295 м [178;316], 286,0 м [202;345] и 273 м [166;370] исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения соответственно ($p > 0,5$), что свидетельствует об отсутствии заметного прогрессирования ХСН в течение 6 месяцев в этой группе пациентов. Кроме этого, выявлено достоверное улучшение результатов гликемии натощак в обеих группах. Уровень гликированного гемоглобина достоверно не изменился в течение всего времени исследования в обеих группах.

Выводы. Пероральное применение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в течение 3 месяцев у больных с наличием хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2-го типа, осложненного кардиоваскулярной автономной нейропатией, сопровождается достоверным улучшением показателей вариабельности ритма сердца и положительным влиянием на толерантность к физической нагрузке. Использование тиоктовой кислоты целесообразно в составе комплексной терапии у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и сахарным диабетом 2-го типа, осложненным кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Ключевые слова: кардиоваскулярная автономная нейропатия, вариабельность ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, тест 6-минутной ходьбы, ШОКС, тиоктовая кислота.

Background. Combination of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic heart failure (CHF) is a wide-spread syndrome. Cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is considered as one of the mechanisms of CHF progression. Thioctic acid is widely used for treatment of peripheral neuropathy. Influence of thioctic acid on CAN and possibilities of treatment of CAN in patients with CHF were not almost investigated.

Aim. To study the effectiveness of oral use of thioctic acid in patients with CHF and T2DM, complicated by CAN.

Materials and methods. 82 patients with T2DM and CHF have been examined. CAN was diagnosed in 50 patients. Patients were divided into 2 groups (method of simple randomization): the 1st group (27 patients) – thioctic acid has been assigned, the 2nd group (23 patients) – thioctic acid has not been appointed. For patients from the 1st group thioctic acid has been assigned orally 600 mg once daily during 3 months. Follow-up visits were conducted at 3 and 6 month of study. Level of glycosylated haemoglobin, fasting glucose level were measured. Heart rate variability was performed (if level of SDNN was less than 33 msek, CAN was diagnosed). To detect severity of CHF 6-minute walking test and scale of estimation of clinical condition were done. All patients had such investigations at the time of inclusion, at 3 and 6 month of study. Echocardiography was performed at the time of inclusion in the study.

Results. Index SDNN increased from 18 [15;22] msek to 28 [19;35] msek for the 3rd month and to 30 [14;36] msek for the 6th month of study in the 1st group ($p < 0,005$). A progressive deterioration of index SDNN was revealed in the 2nd group – 18 [14;26] msek at the time of inclusion in the study, in 3 months – 15,5 [1;23] msek, in 6 months – 13 [1;19] msek ($p = 0,03$). Patients from the 2nd group had significant deterioration of 6-minute walking test result from 295 [180;324] m initially to 274 [220;294] m for the 3rd month ($p = 0,03$) and to 240 [180;299] m for the 6th month ($p = 0,009$). Patients from the 1st group didn't have significant reduction of 6-minute walking test: 295 [178;316] m, 286,0 [202;345] m and 273 [166;370] m initially, for the 3rd month and for the 6th month of observation respectively ($p > 0,5$), which indicates absence of significant progression of CHF during 6 months in patients who got thioctic acid. Significant improvement of fasting glucose level was found, but there was not change of glycosylated haemoglobin level in the both groups.

Conclusion. Oral application of 600 mg of thioctic acid during 3 months in patients with CHF and T2DM, complicated by CAN, accompanies by improvement of heart rate variability results and positive influence on tolerance to physical activity. The use of thioctic acid is appropriated as complex therapy in patients with combination of CHF and T2DM, complicated by CAN.

Key words: Cardiovascular autonomic neuropathy, heart rate variability, chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, 6-minute walking test, thioctic acid.

Введение

Сочетание сахарного диабета 2-го типа (СД2) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) является широко распространенным синдромом. В клинических исследованиях больные СД2 среди пациентов с ХСН составили от 10 до 35% [1–5]. Среди хронических осложнений СД2 особое место занимает кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), распространенность которой составляет около 60% [6, 7].

Традиционно для диагностики КАН используются кардиоваскулярные тесты, предложенные D.J. Ewing (1975) [8]. Однако эти тесты не могут быть использованы у пациентов с ХСН [9, 10]. Выявление КАН у пациентов с сочетанием СД2 и ХСН стало возможным после разработки критерия диагностики КАН, основанной на изучении вариабельности ритма сердца [11]. В ряде работ (Стронгин Л.Г., Schid Н.) продемонстрировано, что КАН является одним из механизмов прогрессирования ХСН [12, 13].

Тиоктовая кислота хорошо зарекомендовала себя в лечении диабетической периферической нейропатии. Эти вопросы изучались в ряде многоцентровых плацебо-контролируемых исследований [14–19]. В то же время влияние тиоктовой кислоты на КАН изучено в ограниченном числе исследований [20], а возможность лечения у больных с ХСН и ее влияние на ХСН ранее практически не изучалась [21].

Цель исследования: изучить эффективность перорального применения тиоктовой кислоты у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа, осложненного кардиоваскулярной автономной нейропатией.

Материалы и методы

Было проведено открытое контролируемое исследование. Дизайн представлен на рисунке 1.

Критериями включения были:

- наличие СД2 (диагноз СД2 устанавливался по критериям ВОЗ, 1999) [22];

- наличие ХСН (диагноз ХСН – на основании критериев, включенных в Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, третий пересмотр, 2009) [23];

- наличие КАН (для диагностики диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии у пациентов с синусовым ритмом оценивали стандартное отклонение интервалов между кардиоциклами (SDNN) при 5-минутной регистрации ЭКГ в покое с помощью прибора «Полиспектр-ритм», Россия, критерием нейропатии считали SDNN < 33 мс [14]).

Критериями исключения были:

- постоянная форма фибрилляции предсердий (невозможность исследования вариабельности ритма сердца);

- возраст старше 80 лет;
- острый коронарный синдром;
- острое нарушение мозгового кровообращения менее 6 месяцев до исследования;
- психические заболевания;
- скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин./1,73 мл.

На этапе скрининга больным проводилось обследование для выявления соответствия критериям включения и исключения. Скрининг проводился до набора пациентов с наличием КАН в количестве 50 человек. Всего было скринировано 82 пациента, 10 человек имели постоянную форму фибрилляции предсердий, в связи чем не могли быть оценены на наличие КАН, у 22 больных КАН не выявлена.

Успешно скрининг прошли 50 пациентов, они были распределены на 2 группы методом простой рандомизации. В итоге основная группа составила 27 пациентов (в ней назначалась тиоктовая кислота). Контрольная группа представлена 23 больными (тиоктовая кислота не назначалась). Для определения тяжести сердечной недостаточности использовали тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) по Марееву В.Ю. [22]. Эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась на аппарате Logic фирмы «General Electrics», США. Исследовался уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), гликемия натощак. Всем пациентам на этапе рандомизации исследовали креатинин с расчетом СКФ по формуле MDRD, мочу – на протеинурию и микроальбуминурию.

Больным основной группы назначался препарат тиоктовой кислоты «Тиогама»® (фирма Woerwag Pharma) в дозе 600 мг 1 раз в день перорально в течение 3 месяцев. Первая таблетка тиоктовой кислоты назначалась после окончания исходного обследования (исследования визита «1-й день», рис. 1). Плановые визиты проведены через 3 и 6 месяцев от начала включения в исследование. На визите «3-й месяц» повторены все процедуры, использованные при визите «1 день» (за исключением ЭХО-КГ). На визите «6-й месяц» пациентам проведены те же исследования, как на визите «3-й месяц». Оценка вариабельности ритма сердца проводилась на визитах «3-й месяц» и «6-й месяц». Комплаентность оценивалась по возвращенным пустым блистерам. Пациенты имели возможность постоянного контакта с врачом-исследователем в течение всего времени исследования.

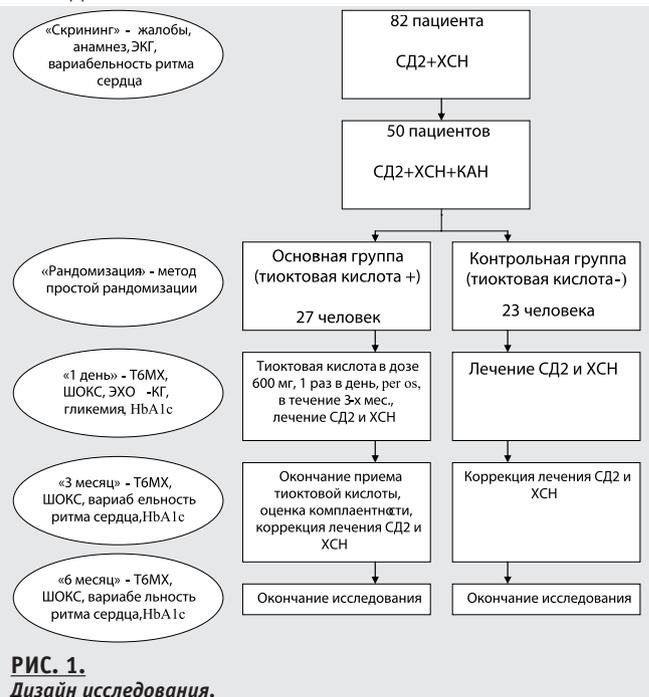


РИС. 1.
Дизайн исследования.

В таблице представлены данные о пациентах на момент визита «1-й день».

Как видно из таблицы, пациенты из основной и контрольной группы исходно достоверно не отличались по возрасту, стажу СД2 и ССЗ, тяжести ХСН и СД2, осложнениям СД2. Все пациенты получали оптимальное с точки зрения исследователя лечение СД2 и ХСН, достоверно не отличающееся в

основной и контрольной группе ($p > 0,05$ для всех групп препаратов). Структура лечения СД2 представлена следующим образом: препараты сульфонилмочевины использовали 30% и 35%, препараты метформина – 4% и 9%, сочетание метформина и сульфонилмочевины – 25% и 17%, комбинированную терапию (инсулин и пероральные сахароснижающие препараты) – 15% и 17%, моноинсулинотерапию – 11% и 4%, диетотерапию – 4% и 4% основной и контрольной группы соответственно. 11% пациентов из основной и 13% из контрольной группы имели впервые выявленный СД2, в связи с чем не получали гипогликемического лечения до включения в исследование. Для лечения ХСН назначено: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – 23% и 18%, сартаны – по 5%, β -блокаторы – по 100%, сердечные гликозиды – 0% и 4%, тиазидные диуретики – 18% и 13%, петлевые диуретики – 7% и 11%, антагонисты альдостерона – 13% и 14% в основной и контрольной группе соответственно ($p > 0,05$ для всех групп препаратов).

ТАБЛИЦА.

Характеристика пациентов на момент визита «1-й день»

Параметр (единицы измерения)	Основная группа (N=27)	Контрольная группа (N=23)	p
Возраст (лет)	60 [56;63]	67 [58;71]	0,05
Мужчин (чел.)	17 (63%)	16 (70%)	0,6
Женщин (чел.)	10 (37%)	7 (30%)	0,6
Длительность СД2 (лет)	8 [1;12]	5,5 [3;10]	0,7
Длительность ССЗ (лет)	8 [1;12]	5,5 [3;10]	0,6
ПИКС (чел.)	15 (56%)	17 (74%)	0,2
I-II ФК ХСН (чел.)	13 (48%)	12 (52%)	0,8
III-IV ФК ХСН (чел.)	14 (52%)	11 (48%)	0,8
Артериальная гипертензия (чел.)	23 (85%)	20 (87%)	0,9
ШОКС (баллы)	4 [3;6]	4 [3;7]	0,1
Т6МХ (метры)	295 [178,0; 316]	295 [180;326]	0,1
Креатинин (мкмоль/л)	78 [66;94]	94 [79;101]	0,2
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	68 [54;80]	58 [51;72]	0,2
ИМТ (кг/м ²)	31,2 [29,4;33,1]	32,8 [29,6;38,1]	0,3
HbA1c (%)	7,95 [7,4;8,9]	8,75 [8,0;9,7]	0,2
ФВ (%)	45 [40;52]	50 [48;52]	0,07
КСО (мл)	57 [39;72]	49 [42;75]	0,8
КДО (мл)	100 [80;132]	102 [86;124]	0,9
Периферическая нейропатия (чел.)	14 (52%)	9 (39%)	0,4
Диабетическая нефропатия (чел.)	15 (55,5%)	14 (61%)	0,8
Диабетическая ретинопатия (чел.)	5 (18,5%)	5 (22%)	0,7
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание			
ПИКС - постинфарктный кардиосклероз			
ФК – функциональный класс			
ИМТ – индекс массы тела			
ФВ – фракция выброса левого желудочка			
КСО – конечно-систолический объем левого желудочка			
КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка			

Статистическая обработка выполнена пакетом прикладных программ Statistica 6,0 (Statsoft, USA). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных интервалов. Для оценки изменений внутри группы на разных контрольных сроках применяли непараметрический критерий Вилкоксона, для оценки различий между показателями различных групп – критерий Манна-Уитни и Пирсон χ^2 .

Достоверными считали изменения, при которых вероятность ошибки (p) была $< 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На фоне перорального приема тиюктовой кислоты в дозе 600 мг в сутки в течение 3 месяцев наблюдалось достоверное улучшение показателей variability сердечного ритма. В частности, в основной группе показатель SDNN увеличился с 18 мсек. [15;22] до 28 мсек. [19;35] к 3-му месяцу и до 30 мсек. [14;36] к 6-му месяцу исследования ($p < 0,005$). В группе контроля выявлено прогрессивное ухудшение показателя SDNN – 18 мсек. [14;26] на момент включения в исследование, через 3 месяца – 15,5 мсек. [11;23], через 6 месяцев – 13 мсек. [11;19] ($p = 0,03$) (рис. 2).

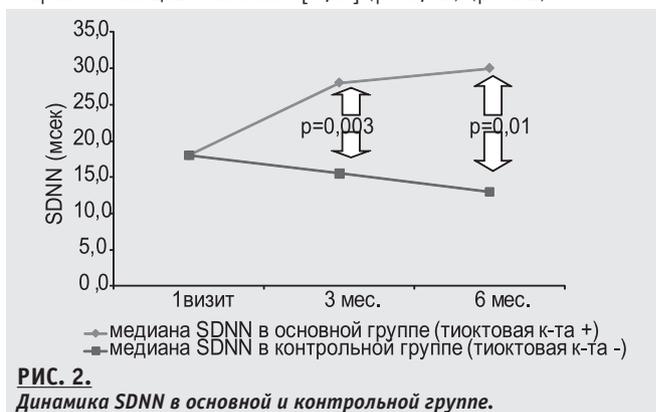


РИС. 2. Динамика SDNN в основной и контрольной группе.

Обращает на себя внимание отчетливый прирост SDNN после 3-месячного приема тиюктовой кислоты, причем SDNN продолжает увеличиваться еще в течение 3 месяцев и после отмены препарата. В противоположность этому в контрольной группе отмечается постепенное, практически линейное, уменьшение SDNN от месяца к месяцу.

В предшествующих работах продемонстрировано, что наличие SDNN < 33 мсек. ассоциировано с плохим прогнозом [13]. У 6 пациентов основной группы на фоне лечения тиюктовой кислотой показатель SDNN к 3-му месяцу превысил 33 мсек., то есть пациенты вышли за пределы «опасной» зоны SDNN. В контрольной группе таких пациентов не было. Следует отметить улучшение абсолютных чисел SDNN к 3-му месяцу исследования у 22 (82%) пациентов основной группы и у 3 (13%) пациентов контрольной группы, ухудшение показателя SDNN у 3 (11%) пациентов основной группы и у 16 (70%) пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). Скончались 3 (13%) пациента в контрольной группе и 1 (4%) пациент – в основной группе ($p = 0,25$).

Влияние тиюктовой кислоты сопровождалось не только изменениями показателей variability ритма сердца, но и улучшением функционального состояния пациентов. Так, в контрольной группе произошло достоверное ухудшение результата Т6МХ с 295 м [180;324] исходно до 274 м [220;294] к 3-му месяцу ($p = 0,03$) и до 240 м [180;299] к 6-му месяцу ($p = 0,009$). Пациенты из основной группы не имели достоверного снижения результата Т6МХ: 295 м [178;316], 286,0 м [202;345] и 273 м [166;370] исходно, через 3 и 6 месяцев наблюдения соответственно ($p > 0,5$), что свидетельствует об отсутствии заметного прогрессирования ХСН в течение 6 месяцев в этой группе пациентов.

В обеих группах уровень HbA1c достоверно не изменился за 6 месяцев исследования. Так, в основной группе при

включении в исследование HbA1c был 8% [7,4; 9,4], к 3-му месяцу – 9% [7,3; 9,6], к 6-му месяцу – 8,5% [7,1; 9,4] ($p>0,05$). Уровень HbA1c в контрольной группе составил 8,7% [7,7; 9,2]–8,9% [8,3; 9,7]–8,7% [7,9; 9,5] на момент включения в исследование, к 3-му и 6-му месяцу соответственно ($p>0,05$).

За время наблюдения наблюдалось достоверное улучшение гликемии натощак в обеих группах. В частности, гликемия натощак с 9,7 ммоль/л [7,8; 16,3] при включении в исследование уменьшилась к 6-му месяцу исследования до 7,6 ммоль/л [6,4; 9,8] ($p=0,004$) в основной группе, с 12,3 ммоль/л [8,2; 15,5] до 7,8 ммоль/л [7,4; 9,1] – в контрольной группе ($p=0,007$).

Выводы

Пероральное применение тиоктовой кислоты в дозе 600 мг в течение 3 месяцев у больных с наличием хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2-го типа, осложненного кардиоваскулярной автономной нейропатией, сопровождается достоверным улучшением показателей вариабельности ритма сердца и положительным влиянием на толерантность к физической нагрузке. Эффект после 3-месячного курса лечения сохраняется как минимум еще в течение 3 месяцев после отмены препарата. Использование тиоктовой кислоты целесообразно в составе комплексной терапии у пациентов с сочетанием хронической сердечной недостаточности и сахарным диабетом 2-го типа, осложненным кардиоваскулярной автономной нейропатией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bartnik M., Malmberg K., Ryden L. Diabetes and the heart: compromised myocardial function – a common challenge. *European Heart Journal*. 2003. Vol. 5. P. 33-41.
2. Solang L., Malmberg K., Ryden L. Diabetes Mellitus and congestive heart failure. *European Heart Journal*. 1999. Vol. 20. P. 789-795.
3. Агеев Ф.Т. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2004. № 1. С. 4-7.
4. Bauters C. et al. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc. Diabetol*. 2003. Vol. 2. № 1. P. 1.
5. Бейтуганова А.А., Рылова А.К. Встречаемость сахарного диабета 2 типа у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2005. № 6 (3). С. 114-116.
6. Vinik A.I. et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 1553-1579.
7. Maser R.E., Lenhard M., DeCherney G. Cardiovascular autonomic neuropathy: clinical significance of its determination. *Endocrinologist*. 2000. Vol. 10. P. 27-33.

8. Ewing D.J. et al. Immediate heart-rate response to standing simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *BMJ*. 1978. Vol. 1. P. 145-147.
9. Vinik A.I. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 1553-1579.
10. Бондарь И.А., Демин А.А., Королева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия. Новосибирск: Издательство НГТУ, 2006. 32-33.
11. Пат. 2336811 Рос. Федерация, А61В5/0452. Способ диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом, страдающих хронической сердечной недостаточностью/ Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г.; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская Государственная Медицинская Академия Росздора». - № 2007114197/14, заяв. 16.04.2006; опубл. 27.10.2008
12. Schmid H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007. Vol. 51. № 2. P. 43-232.
13. Стронгин Л.Г. Прогностическое значение кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных с сочетанием сахарного диабета 2-го типа и хронической сердечной недостаточности/ С.Н. Ботова, И.Г. Починка/. *Кардиология*. 2010. № 2. С. 26-29.
14. Ziegler D. 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. Vol. 38. P. 1425-1433.
15. Ametov A. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: The SIDNEY Trial. *Diabetes Care*. 2003. Vol. 26. P. 770-776.
16. Ziegler D. et al. Oral Treatment with Alpha-Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy-The SYDNEY 2 Trial. *Diabetes Care*. 2006. Vol. 29. P. 2365-2370.
17. Ziegler D. et al. Effect of a 4-year Antioxidant Treatment with alpha-Lipoic Acid in Diabetic polyneuropathy: The NATHAN 1 Trial. Abstract Number: 0007-OR, Vorgestellt beim 67th ADA Kongress in Chicago. 22. bis 26. June. 2007.
18. Reljanovic M. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II)/ Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Free Radic Res*. 1999. Vol. 31. № 3. P. 171-179.
19. Ziegler D. et al. Treatment of Symptomatic Diabetic Polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid (ALADIN III Study). *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 8. P. 1296-1301.
20. Ткачёва О.Н., Вёрткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 176 с.
21. Ziegler D. et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 3. P. 369-373.
22. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Новая классификация, критерии диагностики и компенсации сахарного диабета. *Consilium Medicum*. 2000. Т. 2. № 5. С. 18-21.
23. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (третий пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2010. Т. 11. № 1 (57).