

И.А.СТРОКОВ¹, к.м.н., доцент, А.С.ФОКИНА²,¹кафедра нервных болезней, ²кафедра эндокринологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

ТИОЛЕПТА®

УМЕНЬШАЕТ ПОЗИТИВНУЮ НЕВРОПАТИЧЕСКУЮ СИМПТОМАТИКУ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ — ИССЛЕДОВАНИЕ «ЭТИКА»

Число больных сахарным диабетом (СД) во всем мире стремительно увеличивается. По расчетам специалистов, в 2000 г. в мире СД страдали около 170 млн человек, а к 2030 г. предсказывалось увеличение распространенности в мире СД до 366 млн человек [1]. Однако уже к 2012 г. число больных СД достигло 300 млн человек, причем СД 2-го типа стал выявляться у лиц более молодого возраста. Следует также учитывать, что имеется большое число больных СД 2-го типа с неустановленным диагнозом. Увеличение числа и продолжительности жизни больных СД и приводит к значительно более высокому распространению поздних осложнений СД, к которым относятся диабетические невропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, осложнения СД, полиневропатия, тиоктовая кислота

Самым частым вариантом диабетической невропатии, имеющим наибольшее медико-социальное и медико-экономическое значение, является дистальная симметричная сенсорно-моторная полиневропатия — диабетическая полиневропатия (ДПН) [2]. Согласно определению, принятому на согласительной конференции в Сан-Антонио (США), ДПН — это доказуемая патология, клинически выраженная или субклиническая, которая выявляется при наличии СД и отсутствии других причин невропатии и проявляется поражением соматического и/или автономного отделов нервной системы [3]. Распространенность ДПН широко варьирует в различных странах и этнических группах, что может определяться различием обследованных когорт больных и разнообразием используемых критериев диагностики. Имеются данные генетических исследований, которые позволяют предполагать влияние полиморфизма различных генов на сроки развития и распространенность ДПН в различных странах [4, 5].

По крайней мере 30% популяции больных СД имеют ДПН [6, 7]. Интенсивная терапия инсулином больных СД может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и вероятность развития ДПН, но не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики [8, 9]. Патогенетическая терапия ДПН определяется современными представлениями о механизмах формирования поздних осложнений СД [10, 11]. Детальный анализ многочисленных исследований, посвященных различным методам фармакологического лечения ДПН, показывает, что наиболее доказана эффективность антиоксидантной терапии α -липовой кислотой — АЛК [12].

В 2001 г. Майкл Браунли выделил конкретные механизмы нарушения метаболизма глюкозы из-за действия митохондриального супероксида, приводящие к поражению нервных клеток и сосудов микроциркуляторной системы [10]. В настоящее время признано, что в формировании патологического процесса в клеточных структурах ведущую роль играет оксидативный стресс. Найдена ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [13, 14]. Антиоксиданты, препараты способные уменьшать оксидативный стресс, действуют на основное звено патогенеза ДПН.

АЛК относится к основным веществам патогенетического действия, которые используются при лечении ДПН. АЛК открыта в 1948 г., в 1951 г. определена ее структурная формула, тогда же начаты клинические исследования эффективности АЛК при различных заболеваниях. АЛК является мощным естественным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования [16]. Вводимая в организм АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает терапевтические эффекты, в частности, за счет действия в качестве «ловушки» основного свободного радикала — супероксида.

Экспериментальные исследования на животных с СД показали, что АЛК уменьшает содержание свободных радикалов, в т.ч. супероксида, уменьшает активность перекисного окисления липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения (СРВ) по периферическим нервам, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предот-

вращает поражение гломерулярного аппарата почек [21, 22, 23, 24, 25]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF-карра В, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [26, 27, 28, 29].

В России более 15 лет используются много препаратов тиоктовой кислоты: Тиоктацид, Тиогама, Берлитион, Эспа-Липон. Недавно на российском рынке лекарственных средств появились отечественные препараты α -липоевой кислоты, одним из которых является препарат Тиолепта фирмы ЗАО «Канонфарма продакшн». В связи с тем, что препарат α -липоевой кислоты Тиолепта относительно недавно появился на российском фармакологическом рынке, проведено исследование «Этика», целью которого являлась оценка клинической эффективности и безопасности лечения Тиолептой дистальной симметричной сенсорно-моторной диабетической полинейропатии. Одной из задач исследования было определение длительности клинического эффекта Тиолепты после курса лечения. Исследование клинического эффекта препарата Тиолепта начато в 2011 г. при амбулаторном лечении больных СД 1-го и 2-го типа, у которых имела ДПН. Выбор амбулаторного приема таблетированной формы Тиолепты обусловлен тем, что наибольшее число больных с

СД 1-го и 2-го типа нуждается именно в длительном амбулаторном приеме препарата. Внутривенное капельное введение АЛК с необходимым числом капельниц (однократно в день, не менее 14 инфузий) в поликлинических условиях может быть затруднено.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели 93 врача из 12 городов (Москва, С.-Петербург, Ставрополь, Красноярск, Пермь, Волгоград, Ростов-на-Дону, Краснодар, Екатеринбург, Самара, Нижний Новгород, Новосибирск) проанализировали динамику клинических показателей ДПН в исследовании, в котором приняли участие 205 больных с СД 1-го и 2-го типа (196 больных с СД 2-го типа, 9 – с СД 1-го типа). Средний возраст больных составил $59,3 \pm 10,1$ года, из них 134 женщины и 71 мужчина, средний индекс массы тела – $30,9 \pm 5,42$ кг/м², средняя длительность СД – $10,3 \pm 5,36$ года, средний HbA1c – $7,89 \pm 1,28$, средняя длительность ДПН – $5,6 \pm 3,49$ года, среднее систолическое АД – $142,5 \pm 18,4$ мм рт.ст., среднее диастолическое АД – $87,5 \pm 10,4$ мм рт.ст. Все больные несколько лет наблюдались у врачей, проводивших наблюдение, – в среднем $7,99 \pm 4,21$ года. 93,7% больных регулярно получали лечение СД. Большинство больных не курили (89,27%) и никогда не употребляли алкоголь (88,29%). Сопутствующие заболевания: АГ – 73,66% пациентов, ИБС – 30% больных, хронический холецистит и панкреатит –



Тиолепта®
ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

Внеси свою лепту...

КАНОНФАРМА
продакшн

ЗАО «Канонфарма продакшн»
107014, г. Москва, ул. Бабаевская, д.6, стр.1,
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63
www.canonpharma.ru, www.cardiodrug.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Диабетическая и алкогольная полинейропатия

16,59% больных. Другие поздние осложнения СД: ретинопатия — 8,78%, нефропатия — 2,44% больных.

В исследование включались больные с симптомной ДПН. Разделение на стадии ДПН проводилось по классификации R.J.Dyck [34]. При стадии 2а ДПН у больных имеются жалобы на типичные позитивные невропатические симптомы (боль, жжение, онемение, парестезии) и негативная невропатическая симптоматика (снижение чувствительности и рефлексов), но нет слабости в стопах (больной стоит и ходит на пятках). При стадии 2в ДПН дополнительно выявляется дистальная слабость в ногах, при 3-й стадии ДПН имеются нарушения социальной адаптации и трудоспособности. В исследовании «Этика» стадия 2а ДПН была у 201 пациента, стадия 2в ДПН — у 3 больных и 3-я стадия ДПН — у 1 больного.

Основным показателем выраженности сенсорных феноменов при диабетической полиневропатии в исследовании «Этика» служила шкала TSS (Total Symptom Score — общая шкала симптомов) (рис. 1). Шкала предложена немецким специалистом Даном Циглером (Dan Ziegler) для оценки позитивной невропатической симптоматики в исследовании ALADIN [35] и в настоящее время широко используется для количественной оценки динамики сенсорных феноменов у больных при фармакологических исследованиях. По шкале TSS оценивают суммарно в баллах выраженность основных симптомов ДПН — боль, жжение, онемение, парестезии в течение последних 24 часов.

Рисунок 1. Шкала TSS (Total Symptom Score) — общая шкала симптомов ДПН

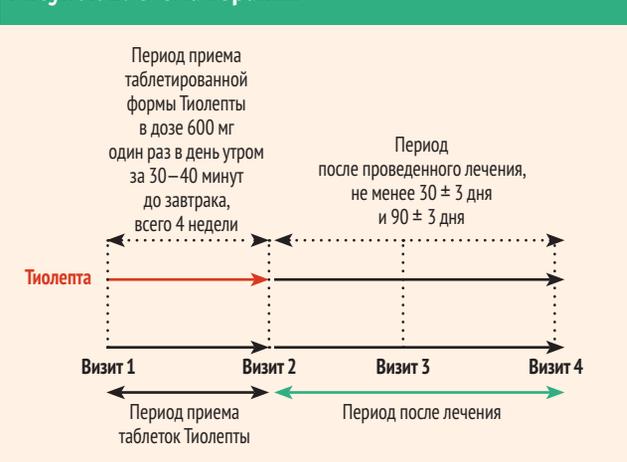
Частота симптома	Интенсивность симптома			
	отсутствие	легкая	средняя	сильная
Редко	0	1,0	2,0	3,0
Часто	0	1,33	2,33	3,33
Постоянно	0	1,66	2,66	3,66

Статистическая обработка данных исследования проведена с использованием программного обеспечения SPSS18.0 и Microsoft Access 2010. Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (\pm SD). Нормальным принималось распределение, у которого критерий отличия Колмогорова — Смирнова от теоретически нормального распределения был более 0,05. Аналитическая статистика выполнялась с использованием дисперсионного анализа ANOVA, t-теста Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением или критерия суммы рангов/знаков Уилкоксона, Манна — Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Разность значений переменных между визитами рассчитывалась путем вычитания значения предыдущего визита от значения последующего визита по каждому пациенту. Положительная разность свидетельствовала об увеличении значений переменной в динамике визитов, отрицательная

разность — о снижении значений переменной в динамике визитов.

Схема лечения и наблюдения за больными в процессе исследования «Этика» приведена на рисунке 2. Перед назначением лечения все больные проходили тестирование клинического состояния (визит №1). В дальнейшем больные в течение 4 недель получали препарат Тиолепта в дозе 600 мг ежедневно утром через 30–40 минут после завтрака.

Рисунок 2. Схема терапии



После лечения (4 недели) проводилось повторное тестирование состояния больных (визит №2). В дальнейшем больные продолжали наблюдаться и проходили тестирование состояния через 30 дней (визит №3) после начала лечения и через 90 дней после начала лечения (90 дней). Все результаты тестирования на визитах №2, 3, 4 сравнивались с данными визита №1. Сопоставление данных на визитах №1 и 2 позволило оценить эффективность препарата Тиолепта, а сопоставление данных визита №1 и визитов №3 и 4 позволило оценить продолжительность действия 4-недельного курса лечения.

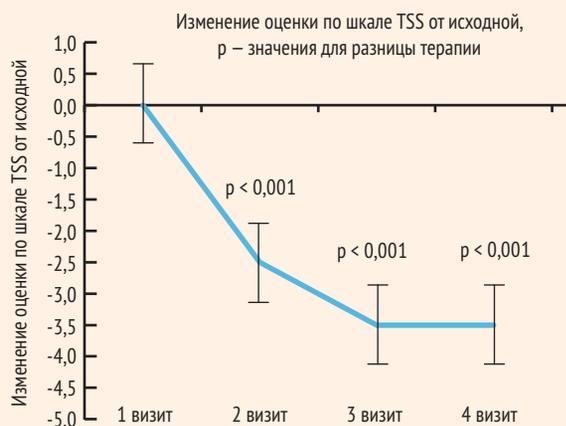
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходная сумма баллов по шкале TSS составила $9,64 \pm 0,74$ балла, что является показателем того, что в исследование включались больные с выраженной позитивной невропатической симптоматикой. Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что через 4 недели лечения отмечается достоверное снижение общего счета невропатических симптомов ($p < 0,001$). На рисунке 3 представлено изменение суммы баллов по шкале TSS в процессе тестирования больных на всех визитах в исследовании «Этика».

Для оценки длительности сохранения эффекта 4-недельного лечения препаратом Тиолепта тестирование по шкале TSS проведено через 30 и 90 дней после прекращения лечения. Показано, что прекращение лечения препаратом Тиолепта не сопровождалось возобновлением интенсивно-

Рисунок 3. Динамика суммы баллов по шкале TSS

Post-hoc-анализ изменения оценки по шкале TSS по сравнению с исходной



сти позитивной невропатической симптоматики, и даже отмечена тенденция к дальнейшему уменьшению выраженности сенсорных феноменов в течение 3 месяцев после прекращения лечения.

При анализе динамики отдельных позитивных невропатических симптомов можно отметить, что все основные сенсорные феномены (боль, жжение, онемение и парестезии) достоверно уменьшались на фоне лечения препаратом Тиолепта и это улучшение сохранялось в течение всего периода наблюдения больного (табл. 1). Это свидетельствует о том, что 4-недельный курс лечения Тиолептой достоверно эффективен к концу курса лечения и улучшение состояния больных сохраняется в дальнейшем, по крайней мере в период до 3 месяцев.

Таблица 1. Динамика позитивной невропатической симптоматики в исследовании «Этика» — шкала TSS

	После лечения	1 месяц п/лечения	3 месяца п/лечения	P
Оценка по шкале TSS	-2,48 ± 1,72 -2,81/-2,15	-3,41 ± 1,85 -3,83/-3,00	-3,50 ± 1,87 -3,97/-3,04	< 0,001
«Стреляющая боль»	-0,71 ± 0,61 -0,83/-0,61	-0,96 ± 0,71 -1,11/-0,82	-1,02 ± 0,70 -1,17/-0,87	< 0,001
Жжение	-0,65 ± 0,68 -0,75/-0,54	-0,88 ± 0,71 -1,00/-0,77	-0,79 ± 0,72 -0,92/-0,67	< 0,001
Парестезия	-0,60 ± 0,64 -0,69/-0,50	-0,81 ± 0,75 -0,93/-0,69	-0,94 ± 0,76 -1,06/-0,82	< 0,001
Онемение	-0,64 ± 0,68 -0,74/-0,55	-0,96 ± 0,70 -1,07/-0,86	-1,01 ± 0,79 -1,13/-0,88	< 0,001

В исследовании «Этика» врачам и пациентам было предложено через 4 недели приема Тиолепты оценить эффективность терапии (рис. 4). Врачи и пациенты в большинстве случаев оценили эффективность лечения как хорошую.

При оценке безопасности приема препарата Тиолепта больные и врачи были единодушны, отметив хорошую пере-

носимость препарата. Только отдельные больные (11%) отметили побочные эффекты в виде тошноты и головокружений, которые, однако, не были выражены, регрессировали в течение 3 недель лечения и не заставили ни одного больного прекратить лечение (рис. 5).

Рисунок 4. Оценка эффективности терапии Тиолептой в исследовании «Этика» врачами и пациентами

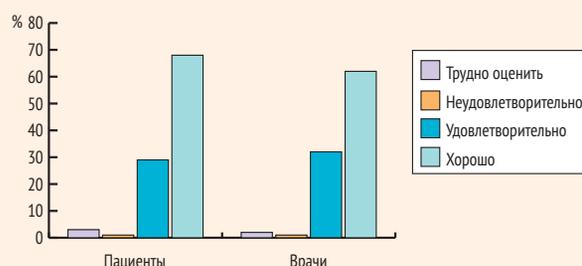
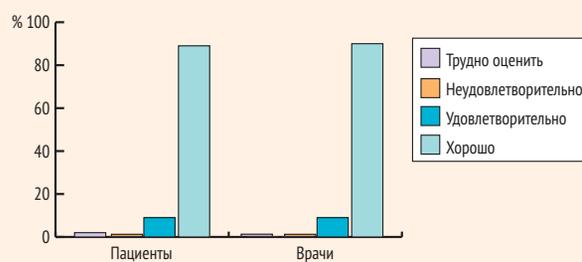


Рисунок 5. Оценка переносимости терапии Тиолептой в исследовании «Этика» врачами и пациентами



ОБСУЖДЕНИЕ

Диабетическая полиневропатия — заболевание, которое характеризуется прогрессирующей гибелью нервных волокон периферических нервов, нарушениями чувствительности различных модальностей, формированием язв стопы, снижением трудоспособности, ухудшением качества жизни и увеличением смертности у больных сахарным диабетом [2, 37]. Современные возможности контроля СД, позволяющие добиваться у большинства больных целевых цифр гликемии натощак и после еды, выводят на первый план при ведении больных поздние осложнения сахарного диабета, в т.ч. ДПН [6].

Патогенез ДПН определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к нарушению функции микроциркуляторных сосудов и волокон периферических нервов. Взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов неоднократно рассматривалась в литературе [36, 38]. Считается, что оксидативный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недостаточной активности собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных фер-

ментов) организма человека, выступает запускающим фактором для нарушения обмена глюкозы [36].

Лечение ДПН в первую очередь базируется на хорошем контроле СД. Интенсивная терапия инсулином больных СД может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и вероятность развития ДПН, но не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики ДПН [8, 9, 39]. Таким образом, не вызывает сомнения, что хороший контроль СД является приоритетным в профилактике развития и обеспечении максимальной эффективности патогенетической терапии ДПН.

■ Результаты исследования «Этика» показали, что препарат Тиолента высокоэффективен при ДПН, он достоверно уменьшает позитивную невропатическую симптоматику. После прекращения приема препарата его эффект сохраняется на срок не менее 3 месяцев. Препарат хорошо переносится и имеет высокую степень безопасности.

Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. Наибольший интерес в качестве патогенетической терапии ДПН представляют антиоксиданты — препараты, способные уменьшать оксидативный стресс, действующие на основное звено патогенеза и осуществляющие, таким образом, профилактику и лечение поздних осложнений СД. Среди разнообразных препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом, наиболее широко используется α -липоевая кислота в силу наличия многочисленных экспериментальных и клинических подтверждений ее эффективности при лечении ДПН. Возможность АЛК уменьшать позитивную и негативную невропатическую симптоматику у больных с ДПН доказана в контролируемых исследованиях [40].

Клиническая фармакокинетика АЛК (при внутривенном введении и при приеме внутрь, отдельно для R(+)-АЛК и S(—)-АЛК, на пустой желудок и после еды) была детально изучена у здоровых добровольцев и больных СД [19]. Фармакокинетические характеристики АЛК при внутривенном введении не отличались у здоровых людей и больных СД, и имела линейную зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой вводимого внутривенно препарата от 200 до 1 200 мг. При приеме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме от дозы препарата находилась в границах 50—600 мг. АЛК при приеме в виде таблеток быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации через 40—90 минут, причем концентрация АЛК в плазме может иметь двойной пик. Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует, по данным разных авторов, от 27 до 55%, и АЛК быстро элиминирует из плазмы. Из плазмы АЛК поступает в ткани, в т.ч. перифери-

ческие нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приемов препарата.

Исследование биодоступности при приеме таблеток АЛК у здоровых людей в зависимости от применения на пустой желудок (через 12 часов после еды) и сразу после завтрака показало, что пища может значительно снижать максимальную концентрацию АЛК в плазме, площадь под кривой «концентрация — время» и значительно увеличивать время до пика концентрации [20]. Исследование влияния пищи на биодоступность АЛК у больных СД, у которых опорожнение желудка может быть замедленным, позволило сформулировать окончательные рекомендации по приему таблеток АЛК: их следует принимать сразу после сна за 30—45 минут до приема пищи. Патология печени, которая часто наблюдается у больных СД 2-го типа, не влияет на фармакокинетику АЛК. Только небольшое количество АЛК неизменной выводится почками, а в основном она подвергается β -окислительной деградации и выводится с мочой в виде различных метаболитов.

Первым исследованием эффективности внутривенного введения АЛК, выполненным с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое), можно считать проведенное в Германии Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN) [35]. У 328 амбулаторных пациентов с СД 2-го типа проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения АЛК. Больные были разделены на 4 группы, получавшие АЛК в дозе 100, 600 или 1 200 мг соответственно, и группу плацебо (14 инфузий в течение 3 недель). Основным критерием оценки ДПН служила шкала TSS (Total Symptom Score). Счет по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1 200 мг достоверно снижался через 3 недели по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ($p < 0,002$). В исследовании ALADIN предложены адекватные критерии оценки ДПН, которые затем использовались в дальнейших работах, особенно это относится к принятию TSS как основного показателя эффективности АЛК. Показана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной, т.к. доза 1 200 мг не увеличивала эффективность лечения и сопровождалась гастроинтестинальными побочными эффектами. Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование «Сидней» проводилось в России с той же целью, что и исследование ALADIN [41]. Обследовали с тестированием шкал TSS (ежедневно) и NIS (до и после лечения) 120 больных СД 1-го и 2-го типа с симптомной ДПН, которые получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг или плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 недель. Показана достоверная эффективность АЛК при внутривенном введении в отношении позитивной и негативной невропатической симптоматики.

В Oral Pilot (ORPIL) Study изучали эффективность приема в течение 3 недель таблеток АЛК, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза 1 800 мг) в группе из 12 больных СД 2-го типа с ДПН, в сравнении с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов [40]. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК

($p = 0,021$). Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет статистическую обработку. В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании «Сидней-2» принимал участие 181 пациент из России и Израиля, который получал АЛК один раз в день 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 1 недели плацебо (смотрели стабильность баллов по шкале TSS) [31]. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилась в 1-й группе на 4,9 балла (51%), на 4,5 балла (48%) — во 2-й группе и 4,7 балла (52%) — в 3-й группе. 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 приеме таблеток АЛК недозозависимое, и доза 600 мг АЛК в день была оптимальной с точки зрения соотношения риск/улучшение.

Основным показателем выраженности диабетической полиневропатии в исследовании «Этика» также служила шкала TSS (Total Symptom Score — общая шкала невропатических нарушений). Шкала TSS являлась ключевым показателем состояния больных в общеизвестных доказательных исследованиях эффективности различных препаратов при диабетической полиневропатии. Эта шкала использовалась для оценки эффективности α -липоевой кислоты при инфузионной терапии в исследовании «Сидней-1» [30], в исследовании эффективности таблетированной формы α -липоевой кислоты [31], при исследовании эффективности Актовегина [32] и Бенфотиамина [33]. Полученные в исследовании «Этика»

результаты подтвердили высокую эффективность Тиолепты в уменьшении позитивной неврологической симптоматики, тестируемой с помощью шкалы TSS, у больных с ДПН.

Побочные эффекты АЛК обычно не являются тяжелыми, и их частота дозозависима. В исследовании «Сидней-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%. Применение больших доз АЛК (1 200–1 800 мг) в виде таблеток, судя по результатам исследования «Сидней-2», не привело к более существенному улучшению состояния больных с ДПН, в то время как число нежелательных побочных эффектов значительно увеличилось. В исследовании «Этика» побочные эффекты отмечены у 11% больных, которые не были тяжелыми, но ни один больной не прекратил из-за побочных эффектов участие в исследовании.

Наблюдение за больными, получившими полный курс инфузий АЛК в течение 3 недель, выявило, что уменьшение позитивной невропатической симптоматики (боль, жжение, онемение, парестезии) достоверно сохраняется в течение 6 месяцев [38]. Результаты исследования «Этика» показали, что прием Тиолепты в течение 4 недель уменьшил позитивные невропатические симптомы на срок до 3 месяцев.

На основании полученных в исследовании «Этика» данных можно сделать несколько важных выводов. Препарат высокоэффективен при ДПН, он достоверно уменьшает позитивную невропатическую симптоматику. После прекращения приема препарата его эффект сохраняется на срок не менее 3 месяцев. Препарат хорошо переносится и имеет высокую степень безопасности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047–1053.
2. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М., МИА, 2011, 438 с.
3. Consensus statement. Report and recommendation of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988; 11:592–597.
4. Зотова Е.В., Савостьянов К.В., Чистяков Д.А. и др. Поиск ассоциации полиморфных маркеров генов, кодирующих ферменты антиоксидантной защиты с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1. *Молекулярная биология* 2004; 2:244–249.
5. Nikitin A.G., Chudakova D.A., Strokov I.A. et al. Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose)polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79 (3): 446–452.
6. Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее // Российские медицинские вести. 2001. Т.6, №1. С. 35–40.
7. Shaw J.E., Zimmer P.Z., Greis F.A. et al. Epidemiology of diabetic neuropathy. *Edds Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D., Thieme*, 2003:64–82.
8. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann Intern Med* — 1995 — Vol.122 — P561–568.
9. 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 — Vol.329 — P. 977–986.
10. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature* — 2001 — Vol.414 — P813–820.
11. Cameron N.E., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetes* — 1997 — Vol.46 (Suppl.2) — P531–S–37.
12. Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // *Treat Endocrinol*, 2004, Vol.3, P. 1–17.
13. Зотова Е.В., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и другие. Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9) Val гена SOD2 и Arg213Gly гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1 // *Молекулярная биология*. 2003. №3. С. 345–348.
14. Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al. Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // *Acta Diabetol* — 2003 — Vol.40 — P. 375–379.
15. Reed L.J. Multienzyme complex // *Acc Chem Res*, 1974, Vol.7, P.40–46.
16. Packer L., Witt E.H., Tritschler H. Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // *Free Radic Biol Med* — 1995 — Vol.19 — P. 227–250.
17. Скляр И.А., Воробьева О.В., Шаряпова Р.Б. и др. Тиоктацид в лечении алкогольной полиневропатии // *Лечение нервных болезней*. 2001. Т.2, №2. С. 39–41.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.