



М Е Д И Ц И Н С К И Й Ж У Р Н А Л

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

17 [132]
2006



**СРАВНИТЕЛЬНАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ
ПЕРОРАЛЬНОГО
ПРИЕМА ТИОКТОВОЙ
КИСЛОТЫ
(ТИОКТАЦИД БВ)
В ТЕРАПИИ
БОЛЕВОЙ ФОРМЫ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
ДИСТАЛЬНОЙ
НЕЙРОПАТИИ**

С О В Р Е М Е Н Н А Я Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я Д Л Я В Р А Ч Е Й

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА ТИОКТОВОЙ КИСЛОТЫ (ТИОКТАЦИД БВ) В ТЕРАПИИ БОЛЕВОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ДИСТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Е.Ю. Комелягина, А.К. Волковой, Н.А. Мыскина, М.Б. Анциферов
Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы

Представлены результаты исследования по сравнению эффективности двух вариантов терапии диабетической полинейропатии (ДПН) тиоктовой кислотой (Тиоктацид БВ): 1-й вариант – пероральный прием 1800 мг в сутки (600 мг 3 раза в сутки) в течение четырех недель (15 больных); 2-й вариант – пероральный прием 600 мг в сутки в течение трех месяцев (15 больных). Было показано, в обоих режимах применения препарат тиоктовой кислоты быстрого высвобождения Тиоктацид БВ обеспечивал достоверное снижение выраженности нейропатических жалоб у больных СД с удовлетворительным уровнем компенсации углеводного обмена.

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) – это наличие симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов у больных сахарным диабетом (СД) после исключения других причин [2]. Распространенность ДПН среди пациентов с СД варьируется от 28 до 60 % и зависит от исследуемой выборки и методов диагностики [3, 5]. В среднем частота выявления новых случаев ДПН достигает 2 % в год [4]. Без сомнений ДПН является одним из самых распространенных осложнений СД. Общемировая тенденция к увеличению числа больных СД типа 2 приводит к неизбежному росту распространенности ДПН. Помимо того что клинические признаки ДПН значительно снижают качество жизни пациентов, данное осложнение является прогностически значимым фактором риска развития язвенных дефектов стоп (синдром диабетической стопы, нейропатическая форма) и нейроостеоартропатии (стопа Шарко). В этой связи своевременное и как можно раннее лечение ДПН является актуальной задачей современной диабетологии.

Патогенез ДПН

Ключевая роль в патогенезе ДПН принадлежит хронической гипергликемии – пускового механизма каскада биохимических реакций, приводящих к дегенерации и демиелинизации нервных волокон. Все существующие теории патогенеза ДПН подразделяются на две основные категории: метаболическую и сосудистую. К метаболиче-

скому звену можно отнести активацию полиолового пути обмена глюкозы, оксидативный стресс, неферментное гликирование компонентов клеточных мембран, дефицит миоинозитола, нарушение образования факторов роста нерва. Сосудистый компонент представлен снижением образования оксида азота, который обладает вазодилататорными свойствами, и эндоневральной гипоксией, развивающейся вследствие снижения гибкости эритроцитов, увеличения вязкости крови, повышения эндоневрального давления и образования микротромбов с развитием эндоневрального отека. Однако в настоящее время совершенно очевидно, что нарушения метаболизма и кровотока в нервном волокне тесно взаимосвязаны на разных этапах патогенеза [1, 5].

Клиническая картина и диагностика ДПН

Клинические проявления ДПН во многом зависят от стадии развития процесса. На ранних стадиях преобладает достаточно яркая симптоматика. Больные предъявляют жалобы на жжение, боли, покалывания, парестезии и т. д. При этом объективные признаки нарушения чувствительности могут быть минимальными или отсутствуют. На более поздних стадиях субъективные симптомы, напротив, проявляются менее ярко, однако при объективном обследовании обнаруживаются выраженные признаки снижения чувствительности.

В запущенных случаях может развиваться нейропатическая форма синдрома диабетической стопы (СДС), в более редких случаях – нейроостеоартропатия, или стопа Шарко. Это самый неблагоприятный исход течения ДПН, т. к. СДС – основная причина нетравматических ампутаций нижних конечностей у больных СД [6].

Диагноз ДПН необходимо установить как можно раньше с целью назначения необходимых лечебно-профилактических мероприятий. **В клинической практике диагностика ДПН состоит из двух частей:**

- оценки симптомов;
- клинического неврологического обследования с применением тестов для оценки степени выраженности неврологических расстройств.

При оценке симптомов следует выяснить наличие у пациента чувства жжения, жгучей или острой боли в стопах, покалывания и онемения в стопах и/или кистях рук, ощущения “ползания мурашек”, судорог. При наличии у больного болевого синдрома следует выяснить, относится он к проявлениям полинейропатии или к окклюзии магистральных артерий нижних конечностей. Для этого необходимо уточнить, когда возникает боль, является ли она при ходьбе или в покое, как влияет изменение положения ноги на боль. Количественная оценка выраженности симптомов нейропатии проводится в соответствии с Нейропатическим симптоматическим счетом (шкала НСС). Для подсчета НСС рекомендуется заполнить опросник, на

основании которого проводится анализ наличия и выраженности симптомов нейропатии. Каждому симптому присваивается определенный балл. Общая сумма баллов трактуется по шкале НСС.

Жалобы пациента не всегда отражают степень тяжести ДПН, для объективной оценки необходимо провести клиническое неврологическое обследование. С этой целью наиболее широко применяются исследование различных видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной), а также оценка коленных и ахилловых рефлексов.

Для оценки тактильной чувствительности применяется стандартная методика с использованием монофиламента весом 10 г (5.07 Semmes-Weinstein). Исследование проводится в положении пациента лежа на спине, в спокойном, расслабленном состоянии. К подошвенной поверхности стоп в определенных точках (подошвенная поверхность первого пальца, проекции первого и пятого плюснефаланговых сочленений) исследователь прикасается монофиламентом. Тактильная чувствительность не нарушена, если пациент ощущает два из трех прикосновений. Тактильная чувствительность нарушена, если пациент не ощущает двух прикосновений.

Болевая чувствительность может быть исследована при помощи “тупой” иглы или специальных приборов, позволяющих стандартизировать укол: неврологической ручки (Neuropen) или зубчатого колеса (Pin-Wheel). Исследование проводится на тыльной поверхности первого пальца обеих стоп. Укол острым предметом не должен проникать под кожу, ранить пациента, вызывать появление крови! Болевая чувствительность считается не нарушенной, если пациент чувствует боль от укола.

Температурную чувствительность оценивают при помощи предметов с различной теплопроводностью, например, можно использовать металлическую и резиновую части неврологического молоточка (площадь по-

верхности прикосновения должна быть примерно одинаковой) или специальный прибор – термический наконечник (Thip-term). Исследование также проводится на тыльной поверхности первого пальца обеих стоп. Температурная чувствительность считается не нарушенной, если пациент ощущает разницу температур в исследуемых точках.

Вибрационную чувствительность оценивают при помощи градуированного камертона с частотой вибрации 128 Гц или биотезиометра. Исследование проводится на тыльной поверхности костного выступа первого плюснефалангового сочленения. При исследовании камертоном необходимо спросить у пациента, чувствует ли он вибрацию. Значение на шкале камертона в момент, когда пациент перестает ощущать вибрацию, считается порогом вибрационной чувствительности. При исследовании при помощи биотезиометра, напротив, необходимо уточнить момент, когда пациент начинает чувствовать вибрацию прибора. Вибрационная чувствительность считается ненарушенной, если пациент начинает чувствовать вибрацию при показаниях шкалы прибора, равных 7–9 вольт.

Для определения степени тяжести ДПН проводится количественная оценка имеющихся расстройств. Количественная оценка сенсомоторных расстройств может проводиться в соответствии со шкалой НДС (Нейропатический дисфункциональный счет), разработанной Young M.J. в 1986 г. и рекомендованной исследовательской группой Neurodiab при Европейской ассоциации по изучению диабета. Для расчета шкалы НДС каждому виду чувствительности присваивается определенный балл в зависимости от выявленного уровня нарушения. В дальнейшем для каждого вида чувствительности вычисляется средняя величина баллов по двум ногам и делится на два [1].

Лечение ДПН

Лечебно-профилактические мероприятия при ДПН необходимо начинать как можно раньше. Два крупнейших проспективных исследования

(DCCT Research Group, 1993; UK Prospective Diabetic Study Group, 1998) показали, что компенсация углеводного обмена снижает риск развития микрососудистых осложнений СД и нейропатии при СД обоих типов. Именно поэтому основным методом лечения и профилактики ДПН является компенсация углеводного обмена [5].

Лечение ДПН делится на симптоматическое и патогенетическое. Цель симптоматической терапии – купирование болевой симптоматики. В данном аспекте в качестве стандартной терапии назначаются: трициклические антидепрессанты (амитриптилин), противосудорожные средства (габапентин, карбамазепин), анальгетики (трамадол), средства местного воздействия (капсаицин и др.) [3, 5].

Патогенетическая терапия базируется на воздействии на основные патогенетические компоненты ДПН. В частности, ингибиторы альдозоредуктазы замедляют полиоловый путь обмена глюкозы, снижая тем самым повреждающее воздействие побочных продуктов этого вида обмена на течение ДПН [7]. **Антиоксиданты, такие как тиоктовая кислота, воздействуют на содержание свободных радикалов и оказывают влияние на оксидативный стресс.** Факторы роста нерва предотвращают дефицит нейротрофов и аксонального транспорта [8] Аминогуанидин подавляет гликирование белков нервных окончаний и сосудистой стенки [9].

В настоящее время большинство исследований по оценке эффективности того или иного вида патогенетической терапии на течение ДПН либо остановлены из-за развития побочных эффектов, либо не завершены [5, 10]. Исключение составляют работы по эффективности препаратов тиоктовой (α -липоевой) кислоты.

Тиоктовая кислота в лечении ДПН

Тиоктовая кислота классифицируется как витаминоид и представляет собой природную простетическую группу в α -кетокислотном дегидрогеназном комплексе митохондрий и систе-

Таблица 1. Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования эффективности препаратов тиоктовой кислоты на течение диабетической периферической и кардиальной автономной нейропатии [11]

Название исследования	Число больных (n)	Дозировка препарата	Продолжительность исследования	Эффективность	Безопасность
ALADIN	328	100/600/1200/ плацебо	3 недели внутривенно	TSS+ NDS+ HPAL+	Безопасно
ALADIN II	65	600/1200/плацебо	2 года перорально	Sural SNCV+ Sural SNAP+ Tibial MNCV+ Tibial DML- NDS-	Безопасно
ALADIN III	508	600 внутривенно/1800 перорально/плацебо	3 недели внутривенно, 6 месяцев перорально	TSS-/- NIS+/(+) NIS(LL)(+)/(+)	Безопасно
DEKAN	73	800/плацебо	4 месяца перорально	HRV+	Безопасно
ORPIL	24	1800/плацебо	3 недели перорально	TSS+ HPAL(+) NDS+	Безопасно

Примечание. TSS - общая шкала симптомов; NDS - нейропатический дисфункциональный счет; NIS - шкала нейропатических нарушений; NIS(LL) - шкала нейропатических нарушений нижних конечностей; HRV - вариабельность сердечного ритма; DML - латентность дистального моторного нерва; HPAL - Гамбургская шкала боли; SNCV - скорость проведения импульса по сенсорному нервному волокну; SNAP - вызванный потенциал активности сенсорного нерва; MNCV - скорость проведения импульса по моторному нервному волокну; "+" - улучшение по сравнению с плацебо; "(+)" - пограничные значения по сравнению с плацебо; "-" - нет эффекта.

ме расщепления глицина. Структурная формула препарата может существовать в двух формах - липоевой и дигидролипоевой кислот, из которых последняя обладает более высокой биологической активностью.

Как известно, окислительный стресс является результатом повышенной продукции свободных радикалов и дефицитом антиоксидантной защиты. **Доказано, что при диабетической нейропатии активность свободных радикалов повышена.** Одним из повреждающих воздействий свободных радикалов является подавление синтеза оксида азота (NO), что приводит к снижению кровотока в нервном волокне. Кроме того, в результате окислительного стресса возникают дефицит нейропептидов и эндотелиальная дисфункция мелких сосудов, кровоснабжающих нервное волокно.

В экспериментальных работах на животных было показано, что применение тиоктовой кислоты - потенциального липофильного антиоксиданта - предотвращает развитие нейро-васкулярных нарушений. Установлено также, что препараты тиоктовой кислоты улучшают утилизацию углеводов, ингибируют глюконеогенез и кетогенез; нормализуют энергетический метаболизм и аксональный транспорт; связывают свободные радикалы и оксиданты, уменьшая тем самым воздействие окислительного стресса [5, 11].

Вышеуказанные эффекты тиоктовой кислоты нашли подтверждение в ряде плацебо-контролируемых исследований (табл. 1).

Впервые широкую известность препараты тиоктовой кислоты получили после исследования ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy), которое продемонстрировало, что в дозировке 600 мг/сут в виде внутривенных вливаний тиоктовая кислота приводит к достоверному снижению различных симптомов ДПН, включая боль, парестезии, онемение и т. д., по сравнению с плацебо. В исследовании ALADIN II оценивались эффективность и безопасность продолжительного приема (в течение двух лет) тиоктовой кислоты в пероральном режиме. В этом исследовании не удалось получить четкого ответа на вопрос об эффективности длительного приема препарата, но была доказана безопасность приема тиоктовой кислоты в дозах 600 и 1200 мг. В исследовании ALADIN III сравнивались различные режимы применения тиоктовой кислоты - 600 мг внутривенно в течение трех недель, 1800 мг (600 мг три раза в сутки) перорально в течение шести месяцев - по сравнению с плацебо.

В данном исследовании продемонстрированы достоверное снижение

выраженности нейропатических симптомов при внутривенном введении тиоктовой кислоты и тенденция к улучшению при ее пероральном приеме. Однако данные, полученные при пероральном применении тиоктовой кислоты, не имели достоверных отличий от группы плацебо. Причиной могли быть выраженная вариабельность между центрами в оценке симптомов нейропатии, большое количество исследовательских центров (n = 70). В целом сделано заключение, что при длительном пероральном применении тиоктовой кислоты необходимо оценивать не воздействие на симптомы ДПН, а способность препарата замедлять прогрессирование нейропатии.

В единственном исследовании по оценке эффективности тиоктовой кислоты на течение автономной кардиальной нейропатии DEKAN было продемонстрировано, что ее пероральный прием по 800 мг в сутки в течение четырех месяцев приводит к достоверному уменьшению проявлений этого состояния у больных СД типа 2 по сравнению с плацебо. В исследовании ORPIL было доказано, что к достоверному ослаблению симптомов нейропатии приводят не только внутривенные вливания 600 мг тиоктовой кислоты, но и ее пероральный прием по 1800 мг/сут в течение трех недель [11].

Таблица 2. Характеристика групп пациентов

Параметр	1-я группа	2-я группа	P
Возраст, годы (m ± SD)	65,0 ± 2,7	65,0 ± 3,2	0,10
Пол (м/ж)	2/13	3/12	
Тип СД (1/2)	2/13	3/12	
Длительность СД, годы (m ± SD)	12,5 ± 2,5	11,9 ± 2,1	0,24
Длительность симптоматики ДПН, годы (m ± SD)	3,8 ± 0,6	4,9 ± 1,2	0,60
HbA _{1c} , %	6,9 ± 0,3	7,2 ± 0,3	0,42

Таблица 3. Показатели биотезиометрии и шкалы НДС до и после лечения

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Биотезиометрия, V (m ± SD)	31,7 ± 1,8	30,2 ± 1,8	0,54	27,8 ± 1,4	24,7 ± 1,0	0,07
Шкала НДС, баллы (m ± SD)	9,6 ± 1,8	9,1 ± 1,7	0,10	9,1 ± 1,1	9,0 ± 1,7	0,10

Таблица 4. Интенсивность нейропатических жалоб по шкале ВАШБ в обеих группах до и после лечения, баллы (m ± SD)

Признак	1-я группа			2-я группа		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	P
Онемение	9,1 ± 1,3	6,3 ± 1,5	0,001	12,5 ± 1,3	4,5 ± 1,1	0,0001
Покалывание	9,7 ± 1,6	2,3 ± 0,9	0,001	9,3 ± 1,7	3,6 ± 1,1	0,001
Жжение	5,9 ± 1,6	0,9 ± 0,6	0,008	9,9 ± 1,6	3,8 ± 1,3	0,0001
Парестезии	2,6 ± 1,3	0,7 ± 0,4	0,05	7,2 ± 1,6	2,60 ± 0,96	0,005
Пронзающая боль	9,6 ± 1,9	4,2 ± 1,2	0,004	9,4 ± 1,9	4,0 ± 1,2	0,0001
Жгучая боль	8,8 ± 2,0	2,7 ± 1,1	0,008	8,4 ± 1,7	5,6 ± 1,5	0,002
Судороги	9,2 ± 1,8	2,3 ± 1,1	0,001	10,7 ± 1,7	2,4 ± 0,9	0,0001

Собственное исследование: сравнение двух режимов приема тиоктовой кислоты

Цель данного исследования – сравнение эффективности двух вариантов терапии ДПН тиоктовой кислотой (Тиоктацид БВ): 1-й вариант – пероральный прием 1800 мг в сутки (600 мг три раза в сутки) в течение четырех недель; 2-й вариант – пероральный прием 600 мг в сутки в течение трех месяцев.

Исследование проводилось с использованием модифицированной лекарственной формы тиоктовой кислоты с улучшенной фармакокинетикой, имеющей ряд преимуществ перед обычной формой. Тиоктацид БВ обладает предсказуемой фармакокинетикой, обеспечивая необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в тканях, и имеет более высокую биодоступность, чем таблетированные препараты тиоктовой кислоты предыдущего поколения. Основным недостатком обычных пероральных форм тиоктовой кислоты является высокая вариабельность времени достижения максимальной концентрации препарата в плазме (59 %) даже у одного и того же

пациента. В результате у отдельных больных уровень препарата в плазме и тканях может быть ниже терапевтического.

Главным достоинством новой лекарственной формы считается способность обеспечивать быструю и эффективную абсорбцию тиоктовой кислоты, что значительно снижает межиндивидуальную вариабельность. Прием таблеток Тиоктацида БВ через 20–30 минут после еды обеспечивает надежное достижение терапевтической концентрации тиоктовой кислоты в крови у всех пациентов, что не может быть гарантировано при приеме обычных пероральных форм препарата.

Материал и методы

Дизайн исследования: открытое рандомизированное с наличием групп сравнения.

Первую группу составили 15 больных ДПН, получавших Тиоктацид БВ внутрь по 600 мг три раза в сутки в течение четырех недель; вторую – 15 больных ДПН, получавших Тиоктацид

БВ внутрь по 600 мг в сутки в течение трех месяцев.

Критерии включения:

- СД типа 1 и типа 2;
- гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) ≤ 7,5 % (норма 4–6 %);
- признаки симптоматической (болевой) формы симметричной ДПН (НСС ≥ 1, НДС > 5).

Критерии исключения:

- асимметричная ДПН;
- язвенные дефекты стоп;
- применение любых средств для лечения ДПН в течение последних трех месяцев;
- признаки макроангиопатии (перемежающаяся хромота, снижение плечелодыжечного индекса < 0,9).

Методами оценки эффективности лечения являлись:

- визуальная аналоговая шкала боли (ВАШБ): интенсивность наличия признака оценивал сам пациент по 20-балльной шкале;
- шкала НСС;
- шкала НДС по Young;
- биотезиометрия – оценка наличия и степени выраженности нарушения вибрационной чувствительности;

• монофиламент (5.07 Semmens-Weinstein, 10 г) — оценка нарушения тактильной чувствительности.

Больные были обследованы до начала и после завершения курса лечения Тиоктацидом БВ.

Результаты

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу, типу и длительности заболевания, компенсации СД (табл. 2).

Пациентов, не ощущавших прикосновения монофиламента весом 10 г (это является признаком выраженного нарушения тактильной чувствительности), в обеих группах не было.

На фоне лечения отмечена отчетливая тенденция к улучшению показателей биотезиометрии во второй группе больных (Тиоктацид БВ 600 мг в сутки в течение трех месяцев). На фоне лечения показатели шкалы НДС не изменились в обеих группах (табл. 3).

Проведенное лечение привело к достоверному снижению показателей шкалы НСС в обеих группах с $7,7 \pm 0,5$ до $3,4 \pm 0,54$ ($p = 0,0001$) и с $8,9 \pm 0,8$ до $5,1 \pm 0,9$ ($p = 0,003$).

По индивидуальной шкале ВАШБ отмечено достоверное снижение выраженности следующих симптомов в обеих группах: покалывания, жжения, парестезий, болей, судорог (табл. 4).

Заключение

В проведенном нами исследовании прием препарата тиоктовой кислоты быстрого высвобождения (Тиоктацид БВ) по 1800 мг в сутки в течение четырех недель или по 600 мг в сутки в течение трех месяцев приводил к достоверному снижению выраженности нейропатических жалоб у больных СД.

Очевидно, что выбор режима терапии ДПН с использованием Тиоктацида БВ должен быть индивидуальным и зависеть от конкретной ситуации. Например, при выраженной болевой симптоматике, изнуряющей больного, возможно назначение более короткого по продолжительности курса с достаточно высокой дозировкой препарата (1800 мг/сут в течение четырех недель). Напротив, при симптомах, выраженных не столь

ярко, можно отдать предпочтение более длительному курсу с меньшей суточной дозировкой (600 мг/сут в течение трех месяцев).

Хотелось бы обратить особое внимание на то обстоятельство, что наличие клинической симптоматики: жалоб на жжение, боли, онемение, судороги и т. д., было основным критерием включения пациентов в исследование по оценке эффективности Тиоктацида БВ. Следует также отметить, что уровень компенсации углеводного обмена у участвовавших в исследовании больных был удовлетворительным ($HbA_{1c} < 7,5\%$). Таким образом, проведенное исследование показало, что пероральный прием тиоктовой кислоты (Тиоктацид БВ) как в режиме 1800 мг/сут в течение четырех недель, так и по 600 мг/сут в течение трех месяцев приводит к достоверному улучшению течения ДПН у больных СД с удовлетворительным уровнем компенсации углеводного обмена, что проявилось выраженным снижением интенсивности нейропатических жалоб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диабетическая периферическая сеномоторная полинейропатия. Патогенез, клиника, диагностика. Методические рекомендации. М., 2000.
2. International Guidelines on the Out-patient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy, 1998.
3. Spruce MC, Potter J, Coppini D. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabetic Med* 2003;20(2): 88–98.
4. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FH, et al. Epidemiology of diabetic neuropathy. In Gries F.A., Cameron E., Low P.A., et al, editors. *Textbook of Diabetic Neuropathy* 2003:64–82.
5. Ziegler D, Reljanovic M, Mehnert H. α -lipoic acid in treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: current evidence from clinical trials". *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:421–30.
6. Dyck PJ. Severity and Staging of Diabetic Polyneuropathy in *Textbook of Diabetic Neuropathy* 2003:171–77.
7. Pfeifer MA, Schumer M.P. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial designs? *Diabetes* 1997;46(Suppl. 2): S82–S89.
8. Apfel S, Kessler JA, Adornato B. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology* 1998; 51:695–702.
9. Cameron N, Cotter M. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl. 2):S31–S37.
10. Nicolucci A, Carinci F, et al. A meta-analysis of trials on aldose reductase inhibitors in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic* 1996;Med 13: 1017–26.
11. Ziegler D, Nowak H, Kemplert P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant \pm -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 2004;21:114–21.



Тиоктацид®

α -липоевая (тиоктовая) кислота

Чувствую
ЖИЗНЬ...

Оригинальный препарат тиоктовой кислоты нового поколения для терапии диабетической полинейропатии

Тиоктацид® 600 Т (триметамоловая соль α -липоевой кислоты) в ампулах позволяет:

- избежать боли при внутривенной инфузии
- снизить риск аллергических реакций

Тиоктацид® БВ (новая лекарственная форма Быстрого Высвобождения) в таблетках:

- обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию действующего вещества в тканях
- обладает оптимальной фармакокинетикой



Компания в составе Барр Груп

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.»
117418, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21;
e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>