

Алгоритм ведения пациента с диабетической полинейропатией и цереброваскулярной болезнью

Р.М.Арамисова, З.А.Камбачокова,
Ф.В.Шаваева, М.Ж.Аттаева, И.С.Жетишева,
М.В.Гурижева, А.Б.Ачабаева
Кабардино-Балкарский государственный
университет им. Х.М.Бербекова, Нальчик

Сахарный диабет на современном этапе представляет не только медицинскую проблему, но и отнесен к числу актуальных и социально значимых проблем человечества. Изучение влияния баланса оксидантных – антиоксидантных систем на макро- и микроциркуляторные нарушения привели к формированию новых терапевтических подходов к лечению цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии у больных СД.

Ключевые слова: диабетическая полинейропатия, тиоктовая кислота, цереброваскулярная болезнь, дипиридамо́л.

Algorithm of Management of Patients with Diabetic Polyneuropathy and Cerebrovascular Disease

R.M.Aramisova, Z.A.Cambachokova,
V.F.Shavaeva, M.J.Attaeva, I.S.Jetisheva,
M.V.Gurijeva, A.B.Achabaeva
H.M.Berbekov Kabardino-Balkarian State
University, Nalchik

Diabetes mellitus (DM) at the present stage is not only a medical problem, but also referred to the number of urgent and socially significant problems of mankind. The study of the effect of balance of oxidant-antioxidant systems on macro-and microcirculatory disorders led to the formation of new therapeutic approaches to the treatment of cerebrovascular and cardiovascular diseases in patients with DM.

Keywords: diabetic polyneuropathy, thioctic acid, cerebrovascular disease, dipiridamol.

Введение

Актуальность проблемы. На современном этапе сахарный диабет (СД) приобрел характер глобальной пандемии, и нет тенденции к снижению заболеваемости. По данным эпидемиологических исследований, распространенность СД в мире составляет более 250 млн человек, а к 2025 г. прогнозируется рост до 300–380 млн. Не менее актуальна эта проблема и

в РФ, где число больных СД составляет не менее 9 млн человек, т.е. около 6% населения. В структуре причин смерти среди населения РФ СД занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [1]. Основными причинами снижения качества жизни и смерти больных СД являются поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей, нефропатия и ретинопатия [1, 2].

Формирование оптимальной и безопасной терапии пациентов с СД, для которых характерна полисистемность поражения и коморбидность, имеет важное медицинское и социальное значение [1, 2].

Диабетическая полинейропатия (ДП) относится к наиболее частым и тяжелым осложнениям СД. Распространенность ДП среди пациентов с СД1 типа составляет 54–69%, с СД2 типа – 45% [3–5]. К сожалению, в большинстве случаев ДП обнаруживают только на клинически выраженной стадии и необратимых изменений в органах и тканях. ДП является значимым фактором риска развития синдрома диабетической стопы и нейроостеоартропатии, часто приводящих к необходимости ампутации нижних конечностей (каждый год ампутацию нижних конечностей выполняют у 1 млн больных СД) [1].

Признаки автономной нейропатии (снижение вариабельности сердечного ритма, повышение артериального давления) обнаруживаются уже на стадии предиабета [2, 6, 7]. Поражение вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы увеличивает риск возникновения желудочковых аритмий, в т. ч. фибрилляции желудочков, повышая летальность. Кроме того, автономная нейропатия усугубляет течение СД за счет вариабельности всасывания углеводов в кишечнике, а также приводит к столь опасному проявлению – неспособности распознавать гипогликемические состояния [1, 8].

Патогенез развития ДП многофакторный и сложный (накопление сорбитола, неферментное гликозилирование белков, недостаточность синтеза NADF-H, глутатиона, усиление перекисного окисления липидов и недостаточность антиоксидантной системы), однако основную роль отводят оксидативному стрессу, приводящему к прогрессирующей дегенерации и демиелинизации нервных волокон с дальнейшим развитием ДП [9].

При ДП происходит поражение сенсорных нервных волокон. Поражение тонких сенсорных нервных волокон проявляется нарушением температурной и болевой чувствительности. При этом пациенты предъявляют жалобы на боли, парестезии, чувство зябкости, жжения в области стоп. Поражения толстых сенсорных нервных волокон сопровождаются нарушением вибрационной и проприоцептивной чувствительности, ослаблением глубоких сухожильных рефлексов. Вследствие нарушения функции моторных нервов развивается атрофия мелких мышц стопы, нарушение тонуса сгибателей и разгибателей пальцев, атрофия межкостных мышц, приводящих к развитию деформации пальцев стопы [5, 9].

Тактика ведения больных с ДП и микро- и макрососудистыми поражениями представляет на современном этапе определенные трудности, связанные с полисистемностью поражений и возможными грозными осложнениями (гангрена, инсульты мозга, инфаркт миокарда и т.д.). Один из современных подходов к лечению ДП, наряду с эффективным контролем гипергликемии, – это применение антиоксидантной терапии, направленной на снижение последствий оксидативного стресса вследствие хронической гипергликемии [2, 10–12].

Современная антиоксидантная терапия представлена различными группами препаратов (препараты тиоктовой кислоты, альфа-токоферола, витамина С, селена и др.).

При выборе препарата следует ориентироваться на следующие аспекты:

- степень доказательной базы в отношении безопасности и эффективности препарата (данные международных преclinical, клинических исследований, метаанализов);
- национальный опыт, ведущих медицинских центров;
- социально-экономические аспекты и др. [2].

Предпочтительно применение препаратов с более высоким уровнем доказательности. Во многих странах препаратом первой линии в лечении ДП согласно клиническим протоколам является тиоктовая или α -липоевая кислота, которая является на сегодняшний день золотым стандартом патогенетической терапии ДП [3, 13, 14].

Тиоктовая кислота (ТК) является мощным эндогенным липофильным антиоксидантом. Накапливаясь в нервных волокнах, она снижает содержание свободных радикалов, увеличивает эндоневральный кровоток, нормализует содержание NO, снижает уровень общего холестерина, увеличивает антиатерогенную фракцию липопротеинов высокой плотности [5, 9]. Благодаря указанным эффектам ТК может одновременно воздействовать на несколько звеньев патогенеза ДП [14–16].

Препараты ТК выпускаются как в инфузионной, так и в таблетированной форме. Стандартный курс лечения начинают с инфузионного введения препарата в дозе 600 мг/сут внутривенно капельно в течение 3 нед. с последующим пероральным приемом препарата в течение 2–3 мес. по 600 мг/сут [13, 14, 16–18].

Исторически применение ТК в медицине началось в середине прошлого столетия, когда в 1937 г. G.Snell обнаружил ТК, а в 1951 г. она была выделена L.Reed. Первое описание положительного результата клинического применения ТК в лечении нейропатий было сделано в Германии в 1959 г. Серьезный интерес к этому препарату возник в середине 90-х годов прошлого века после публикаций D.Ziegler, посвященных результатам исследования ALADIN, продемонстрировавшим эффективность ТК при лечении ДП [19–22].

В последующем высокая эффективность и патогенетическое действие ТК были доказаны многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями, проведенными в Европе и США (ALADIN III, ORPIL, SYDNEY, SYDNEY2, QUALITY, NATHAN I) [20, 23, 24]. Терапевтическая эффективность ТК в лечении кардиальной автономной нейропатии, которая диагностируется у 70% пациентов с длительным течением СД и представляет непосредственную угрозу жизни, доказана в исследованиях ALADIN и DECAN, а полученные результаты в рамках исследования QUALITY показали, что ТК способна потенцировать эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, улучшать функцию эндотелия и уменьшать протеинурию [20, 21].

Было показано, что ТК не только является антиоксидантом, но и обладает антигипергликемическим, антигипертензивным эффектом и, нормализуя образование митохондриального супероксида аниона, блокирует образование конечных продуктов гликирования, снижает инсулинорезистентность [25]. В литературе появились отдельные сообщения об эффективности препаратов ТК при лечении нейропатических трофических язв нижних конечностей [15].

Еще одним важнейшим свойством ТК является способность повышать уровень внутриклеточного глутатиона, что позволяет применять препарат при ишемических и нейродегенеративных заболеваниях ЦНС (повышение синтеза глутатиона снижает гибель клеток, повышает ангиогенез и уменьшает образование глиальных рубцов) [4, 26–28].

Согласно данным клинических исследований и метаанализов, ТК показана пациентам с ДН, особенно при наличии ожирения, хронической почечной недостаточности, патологии печени, ишемической болезни сердца (ИБС) и вегетативной дисфункции [22, 29]. В настоящее время показана эффективность ТК в лечении ДП не только у взрослых больных с СД, но и у детей и подростков. Важным достоинством ТК является низкая частота побочных действий [3].

Все изложенное свидетельствует в пользу того, что ТК на современном этапе не теряет своих позиций в лечении больных СД. Более того, терапевтический потенциал препарата раскрыт не полностью и не ограничивается ДП, так как есть убедительные доводы в пользу того, что применение препаратов ТК способствует также профилактике и лечению сосудистых осложнений [4].

Таким образом, ТК оказывает многоплановое положительное действие не только на течение ДП, но и прогрессирование СД в целом и должна применяться в комплексном лечении СД с первых дней установления диагноза.

В условиях глобальной эпидемии СД как во всем мире, так и в нашей стране, проблема неврологических осложнений остается весьма актуальной. В настоящее время в многочисленных широкомасштабных исследованиях доказано, что СД является одной из основных причин и важнейшим фактором риска различных форм ЦВБ (диабетической энцефалопатии, транзиторных ишемических атак, инсульта мозга) [30].

Хронические нарушения мозгового кровообращения у больных СД обусловлены диффузными или очаговыми органическими изменениями головного мозга сосудистого генеза. Основными причинами развития мозгового инсульта (МИ) у больных СД являются: ускоренное развитие атеросклероза, снижение фибринолитической активности, повышение агрегации и адгезии тромбоцитов и, как следствие, повышенный риск развития тромбозов сосудов головного мозга [31, 32]. По данным исследований, больные СД составляют 50 и более процентов от всего числа больных с ишемическим инсультом, при этом у них наблюдается большая частота тяжелых клинических исходов по сравнению с пациентами без диабета. В структуре причин смерти больных СД 2-го типа ИМ занимает 2-е место [33].

В тактике ведения больных СД профилактика развития и прогрессирования ЦВБ должна стать важной частью стратегии лечения. Сочетание СД и ЦВБ требует более активного медикаментозного вмешательства для предупреждения сосудистых катастроф [30]. Исходя из патогенетических механизмов развития ЦВБ у больных СД, основной составляющей вторичной профилактики является антитромбоцитарная терапия [8, 32].

Метаанализ 287 многоцентровых исследований показал, что применение антитромбоцитарных препаратов позволяет снизить риск развития инсульта, инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний на 22% [12, 24, 35].

Среди антитромбоцитарных препаратов наиболее изученным лекарственным средством для вторичной профилактики является ацетилсалициловая кислота (АСК). Однако при применении АСК у многих боль-

ных развиваются побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, кровотечения. У 20–25% больных СД развивается аспиринорезистентность (клиническая или биохимическая), приводящая к неэффективности аспиринопрофилактики. В связи с этим продолжается поиск новых, более эффективных и безопасных антитромбоцитарных препаратов [10, 36].

Одним из хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике антиагрегантов является дипиридамола. Дипиридамола в сочетании с АСК был разработан для вторичной профилактики ишемического инсульта и ТИА. Препарат как в виде монотерапии, так и в комбинации с АСК продемонстрировал эффективность в отношении профилактики повторных ИМ [8, 31, 37, 38].

В ряде клинических исследований было продемонстрировано благоприятное действие дипиридамола на основные клинические проявления хронических форм ЦВБ, подтверждено антиагрегантное действие препарата и показано его положительное влияние на функцию эндотелия у лиц с хронической ЦВБ. Так, в исследовании ESPS (European Stroke Prevention Study), проведенном в 80-х годах прошлого века, было показано, что у больных, перенесших ИМ или ТИА, комбинация дипиридамола и АСК приводит в сравнении с плацебо к достоверному снижению риска развития повторного инсульта [33, 39].

Особенностью антиагрегантного действия дипиридамола является управляемый антитромботический эффект за счет нормализации соотношения простациклина и тромбоксана A_2 и снижения уровня Ca^{2+} в тромбоцитах. Позднее было показано, что дипиридамола стимулирует ангиогенез, в результате чего увеличивается плотность капилляров в головном мозге, миокарде и плаценте, улучшается деформируемость эритроцитов с соответствующим улучшением микроциркуляции [8, 31, 37].

Важным является и тот факт, что дипиридамола воздействует не только на клетки крови, но и на сосудистую стенку: подавляя фосфодиэстеразу, дипиридамола усиливает сосудорасширяющий эффект оксида азота и простациклина. У препарата отмечены также антиоксидантный, противовоспалительный эффекты и свойство подавлять пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что способствует торможению развития атеросклеротических бляшек. Подобный поливалентный механизм действия дипиридамола на реологические показатели крови позволяет рекомендовать его комбинированным пациентам с ИБС, АГ, ЦВЗ и СД. Важно отметить, что дипиридамола в отличие от АСК не оказывает ulcerогенного действия [34, 35].

В настоящее время область применения препарата значительно расширилась. В неврологии дипиридамола применяется как монотерапия, так и в комбинации с АСК с целью профилактики МИ и ТИА, в акушерстве и гинекологии – для лечения и профилактики плацентарной недостаточности. Сравнительно недавно было обнаружено еще одно свойство дипиридамола – увеличение образования интерферона, позволившее использовать препарат в качестве иммуномодулятора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций и гриппа в том числе у часто болеющих ОРВИ пациентов [36].

Все вышеуказанное свидетельствует о том, что дипиридамола обладает совокупностью положительных эффектов, в числе которых антиагрегантное, сосудорасширяющее, противовоспалительное и антиоксидантное, ангио- и кардиопротективное действие и является эффективным и безопасным препаратом для лечения и профилактики ЦВБ у больных СД.

Заключение

Таким образом, современный подход к лечению СД предполагает раннюю диагностику осложнений и проведение комплексного лечения, направленного на предотвращение или замедление прогрессирования сосудистых и неврологических осложнений. При подборе комплексной терапии также необходимо учитывать фактор коморбидности, принимая во внимание взаимовлияние лекарственных препаратов, увеличение рисков побочных эффектов.

Более глубокое изучение и понимание влияния баланса оксидантных – антиоксидантных систем на макро- и микроциркуляторные нарушения привели к формированию новых терапевтических подходов к лечению цереброваскулярной и сердечно-сосудистой патологии у больных СД. Предотвращение окислительного стресса и повышенного тромбообразования, по мнению многих исследователей, является мерой первичной профилактики развития сосудистых осложнений и нейропатии у больных СД. В этой связи важное место в комплексном лечении пациентов ДН и ЦВБ занимают препараты тиоктовой кислоты и дипиридамола, применение которых при СД патогенетически обоснованно и имеет хорошую доказательную базу.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. – 2018. – 3. – С. 144–59. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. i dr. Sakharnyj diabet v Rossijskoj Federatsii: rasprostranennost', zabolevaemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura sakharnosnizhajushchej terapii po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta, status 2017 g. Sakharnyj diabet. 2018; 3: 144–59. [in Russian]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й вып.). Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 1S. – С. 1–112. / Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Jyu. Algoritmy spetsializirovannoj meditsinskoj pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom (8-j vyp.). Sakharnyj diabet. 2017; 20: 1S: 1–112. [in Russian]
3. Аметов А.С., Солюянова Т.Н. Эффективность тиоктовой кислоты в лечении диабетической полинейропатии. Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. – № 28. – С. 1870–1875. / Ametov A.S., Soluyanova T.N. Effektivnost' tioktovoj kisloty v lechenii diabeticheskoy polinejropatii. Russkij meditsinskij zhurnal. 2008; 16: 28: 1870–1875. [in Russian]
4. Бреговский В.Б., Храмылин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. Анализы клинической и экспериментальной неврологии. – 2015. – Т. 9. – № 1. – С. 60–8. / Bregovskij V.B., Khramilin V.N., Demidova I.Jyu. i dr. Diabeticheskaya distal'naya polinejropatiya. Obzor sovremennykh rekomendatsij. Anally klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii. 2015; 9: 1: 60–8. [in Russian]
5. Диабетическая периферическая сенсомоторная полинейропатия. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Рус. мед. журн. – 2014. – № 13. – С. 954–959. / Diabeticheskaya perifericheskaya sensomotornaya polinejropatiya. Ametov A.S., Kurochkin I.O., Zubkov A.A. Sakharnyj diabet i serdechno-sosudistye zabolevaniya. Rus. med. zhurn. 2014; 13: 954–959. [in Russian]
6. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: МИА, 2011. – 438 с. / Kotov S.V., Kalinin A.P., Rudakova I.G. Diabeticheskaya nejropatiya. M.: MIA, 2011; 438. [in Russian]
7. Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М.: 2005. – 495 с. / Levin O.S. Polinejropatii. Klinicheskoe rukovodstvo. M.: 2005; 495. [in Russian]
8. Рекомендации по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям EASD/ESC. Рабочая группа по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD). Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 3 (107). – С. 7–61. Rekomendatsii po diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam EASD/ESC. Rabochaya grupa po diabetu, prediabetu i serdechno-sosudistym zabolevaniyam Evropejskogo obshchestva kardiologov (ESC) v sotrudnichestve s Evropejskoj assotsiatsiej

- po izucheniyu diabetu (EASD). Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2014; 3 (107): 7–61. [in Russian]
9. Строчков И.А., Фокина А.С., Строчков К.И. и др. Современные принципы диагностики и лечения диабетической полинейропатии. Медицинский совет. – 2014. – № 5. – С. 38–42. / Strokov I.A., Fokina A.S., Strokov K.I. i dr. Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya diabeticheskoy polinejropatii. Meditsinskij sovet. 2014; 5: 38–42. [in Russian]
 10. Александров А.А. Аспирин и сахарный диабет: реалии профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Фарматека. – 2005. – № 3. – С. 25–32. / Aleksandrov A.A. Aspirin i sakharnyj diabet: realii profilaktiki serdechno-sosudistykh oslozhnenij. Farmateka. 2005; 3: 25–32. [in Russian]
 11. Low P.A., Nickander K.K., Tritschler H. The roles of oxidative stress and of antioxidant treatment in experimental diabetic polyneuropathy. Diabetes. 1997; 46: Suppl 2: 38–42.
 12. Moura F.A., de Andrade K.Q., dos Santos J.C., Goulart M.O. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2015; 15 (5): 458–83.
 13. Горбачева Ф.Е., Зиновьева О.Е., Мохова О.И., Абдулина О.В. Сравнительная оценка эффективности антиоксидантной терапии в лечении диабетической полинейропатии. Неврологический журнал. – 2004. – Т. 9. – № 1. – С. 36–39. / Gorbacheva F.E., Zinov'eva O.E., Mkhova O.I., Abdulina O.V. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti antioksidantnoj terapii v lechenii diabeticheskoy polinejropatii. Nevrologicheskij zhurnal. 2004; 9: 1: 36–39. [in Russian]
 14. Ивашкина Н.Ю., Шульпекова Ю.О., Ивашкин В.Т. Все ли мы знаем о лечебных возможностях антиоксидантов? Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. – № 4. – С. 182–184. / Ivashkina N.Jyu., Shul'pekova Jyu.O., Ivashkin V.T. Vse li my znaem o lechebnykh vozmozhnostyakh antioksidantov? Russkij meditsinskij zhurnal. 2000; 8: 4: 182–184. [in Russian]
 15. Каракулова Ю.В., Филимонова Т.А. Новые возможности патогенетического лечения диабетической полинейропатии. Manage pain. – 2016. – № 4. – С. 46–49. / Karakulova Jyu.V., Filimonova T.A. Novye vozmozhnosti patogeneticheskogo lecheniya diabeticheskoy polinejropatii. Manage pain. 2016; 4: 46–49. [in Russian]
 16. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И. Автономная нейропатия сердца у больных сахарным диабетом типа 2. Consilium medicum. – 2016. – Т. 18. – № 9. – С. 98–102. / Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I. Avtonomnaya nejropatiya serdtsa u bol'nykh sakharnym diabetom tipa 2. Consilium medicum. 2016; 18: 9: 98–102. [in Russian]
 17. Матвеева И.И., Трусов В.В., Кузьмина Е.Л. и др. Частота дистальной нейропатии и опыт применения Тиоктацида у пациентов с впервые выявленным диабетом типа 2 // <http://medi.ru/doc/144420.htm>. / Matveeva I.I., Trusov V.V., Kuz'mina E.L. i dr. Chastota distal'noj nejropatii i opyt primeneniya Tioktatsida u patsientov s pervyey vyavlenным diabetom tipa 2 // <http://medi.ru/doc/144420.htm>. [in Russian]
 18. Строчков И.А., Фокина А.С., Головачева В.А. и др. Альфа-липовая кислота в лечении диабетической полинейропатии. Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 1. – С. 50–54. / Strokov I.A., Fokina A.S. Golovacheva V.A. i dr. Al'fa-lipovaya kislota v lechenii diabeticheskoy polinejropatii. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013; 1: 50–54. [in Russian]
 19. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). Diabetologia. 1995; 38: 1425–33.
 20. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine. 2004; 21: 114–21.
 21. Ziegler D., Schatz H., Conrad F., et al. Effect of treatment with the antioxidant α -lipoic acid in cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients (DECAN Study). Diab Care. 1997; 20: 369–73.
 22. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabetic Medicine. 2004; 21: 114–21.
 23. Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer E. et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. Eur. J. Clin. Invest. 2010; 40: 2: 148–154.
 24. McIllduff C.E., Rutkove S.B. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. Ther. Clin. Risk. Manag. 2011; 7: 377–385.
 25. Bertolotto E., Massone A. Combination of alpha lipoic acid and superoxide dismutase leads to physiological and symptomatic improvements in diabetic neuropathy. Drugs. 2012; 12: 1: 29–34.
 26. Чуканова Е.И., Соколова Н.А. Эффективность Тиоктацида при лечении больных дисциркуляторной энцефалопатией // medi.ru/doc/144418.htm. / Chukanova E.I., Sokolova N.A. Effektivnost' Tioktatsida pri lechenii bol'nykh distsirkulyatornoj entsefalopatiej // medi.ru/doc/144418.htm. [in Russian]
 27. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний. Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22. – № 13. – С. 960–965. / Shavlovskaya O.A. Tioktovaya kislota: antioksidantnaya terapiya nevrologicheskikh zabolevanij. Russkij meditsinskij zhurnal. 2014; 22: 13. – С. 960–965. [in Russian]
 28. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi E., Hejazi N. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. Saudi. Med. J. 2011; 32: 6: 584–588.
 29. Cakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W. et al. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. Diabet. Med. 2016; 33: 11: 1466–1476.
 30. Антонова К.В., Танашян М.М., Романцова Т.И., Максимова М.Ю. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – № 2. – С. 20–4. / Antonova K.V., Tanashyan M.M., Romantsova T.I., Maksimova M.Jyu. Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya: klinicheskoe techenie i prognoz u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Ozhirenie i metabolizm. 2016; 13: 2: 20–4. [in Russian]
 31. Суслина З.А., Танашян М.М., Домашенко М.А. Антиромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: МИА, 2009. – 224 с. / Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Antitromboticheskaya terapiya ishemicheskikh narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya. М.: MIA, 2009; 224. [in Russian]
 32. Танашян М.М., Антонова К.В., Шабалина А.А. и др. Состояние гемостаза и углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и цереброваскулярными заболеваниями. Тромбоз, гемостаз и реология. – 2018. – № 4 (76). – С. 16–23. / Tanashyan M.M., Antonova K.V., Shabalina A.A. i dr. Sostoyanie gemostaza i uglevodnogo obmena u patsientov s sakharnym diabetom 2-go tipa i tserebrovaskulyarnymi zabolevaniyami. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2018; 4 (76): 16–23. [in Russian]
 33. Tuomilehto J., Rastenyte D., Jousilahti P., Sarti C., Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: prospective study of the middle-aged Finnish population. Stroke. 1996; 27: 210–215.
 34. Aspirin Therapy in diabetes. American diabetes association. Diabetes care. 2002; 25: Suppl: 8–9.
 35. Elgebaly M.M., Arreguin J., Storke N. Targets, treatments, and outcomes updates in diabetic stroke. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2019. [Epub ahead of print].
 36. Elsherbiny N.M., Al-Gayyar M.M., Abd-El Galil K.H. Nephroprotective role of dipyrindamole in diabetic nephropathy: effect on inflammation and apoptosis. Life Sciences. 2015 Dec; 143: 8–17.
 37. Танашян М.М., Домашенко М.А. Дипиридамола в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. Нервные болезни. – 2012. – № 3. – С. 27–30. / Tanashyan M.M., Domashenko M.A. Dipiridamol v kompleksnoj terapii khronicheskikh tserebrovaskulyarnykh zabolevanij. Nervnye bolezni. 2012; 3: 27–30. [in Russian]
 38. Sharma A.K., Khanna D., Balakumar P. Low-dose dipyrindamole treatment partially prevents diabetes mellitus-induced vascular endothelial and renal abnormalities in rats. International Journal of Cardiology. 2014 Mar; 172 (2): 530–2.
 39. Sharma A.K., Khanna D., Balakumar P. Low-dose dipyrindamole treatment partially prevents diabetes mellitus-induced vascular endothelial and renal abnormalities in rats. International Journal of Cardiology. 2014 Mar; 172 (2): 530–2.

Сведения об авторах:

Арамисова Рина Мухамедовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет, им. Х.М.Бербекова», Нальчик

Камбачокова Зарета Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик

Шаваева Фатима Валерьевна – доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик

Аттаева Мадина Жамаловна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик

Жетишева Ирина Салиховна – доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик

Гурижева Мадина Валерьевна – ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик

Ачабаева Айшат Борисовна – ассистент кафедры факультетской и эндоскопической хирургии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова», Нальчик