ƏDƏBİYYAT
İCMALI

ЛИТЕРАТУРНЫЕ
ОБЗОРЫ

LITERATURE
REVIEWS

DIABETİK POLİNEYROPATİYALARI MÜALİCƏ
PRİNSİPLƏRİ

¹ t.e.d., professor R.K.Şirəliyeva

¹ Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Sinir xəstəlikləri kafedrasının müdiri, Bakı

Polineyropatiya adətən simmetrik olan bir neçə periferik sinirin zədələnməsidir. Patoloji prosesin adətən aşağı ətraflardan başlanması və sonralar yuxarı ətrafa da yayılması xarakterikdir [1]. Polineyropatiyalar periferik sinir sistemi xəstəliklərinin böyük qrupunu təşkil edir [2] və ən müxtəlif patogen amillər tərəfindən törədilə bilər [3]. Polineyropatiyaların səbəbləri arasında autoimmun prosesləri, genetik determinə olunmuş pozulmaları, toksiki agentləri, maddələr mübadiləsinin pozulmalarını, infeksiya və digər xəstəlikləri göstərmək olar [3].

Müxtəlif amillərə əsaslanaraq polineyropatiyaların təsnifatını vermək olar [3,4]:

- Etiologiyasına görə:
 - irsi polineyropatiyalar;
 - metabolik pozulmalar zamanı rast gəlinən polineyropatiyalar;
 - qeyri-kafi və ya balanslaşdırılmamış qidalanma ilə əlaqədar yaranan polineyropatiyalar;
 - vitamin B₁₂-nin sorulmasının pozulması ilə əlaqədar yaranan polineyropatiyalar;
 - disproteinemiyalar (paraproteinemiyalar) zamanı yaranan polineyropatiyalar;
 - infeksiya xəstəlikləri zamanı yaranan polineyropatiyalar;
 - arteriopatiyalar zamanı yaranan polineyropatiyalar;
 - spru və digər sorulma pozulmaları zamanı yaranan polineyropatiyalar;
 - ekzogen intoksikasiyalar zamanı yaranan polineyropatiyalar;
 - digər polineyropatiyalar.
- Gedişinə görə:
 - kəskin;
 - yarımkəskin;

- xroniki;
- residiv verən;
- durmadan proqressivləşən.

- Patohistoloji xüsusiyyətlərinə görə:
- Kliniki təzahürlərinə görə:
 - hərəkəti;
 - hissi;
 - vegetativ.
- Sinir lifinin ilkin zədələnmə komponentinə görə:
 - aksonopatiyalar;
 - demielinizasiya olunan polineyropatiyalar.
- Elektrofizioloji təzahürlərə görə.

Klinisistlər üçün daha əhəmiyyətli olan təsnifat polineyropatiyaların etioloji səbəbinə görə olan təsnifatdır.

Polineyropatiyalar arasında diabetik polineyropatiyalar xüsusi yeri tuturlar. Periferik sinir sisteminin zədələnməsi şəkərli diabetin əsas ağırlaşmalarına aid edilir. Diabetik distal simmetrik sensomotor polineyropatiyaların (DSSP) tezliyi hər il populyasiyada 2% təşkil edir. Şəkərli diabetdən əziyyət çəkən və diabeti vəziyyətə malik pasiyentləri əhatə edən KORA-A (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg Study, Sağlamlığın müştərək tədqiqatı, Augsburg, Almaniya) populyasiya tədqiqatına əsasən polineyropatiyanın yayılması şəkərli diabetli xəstələr arasında – 28,0%, qlükozaya qarşı tolerantlığın pozulması olanlarda – 13,0%, ac qarına hiperqlikemiya aşkarlananlarda – 11,3%, qlükozaya qarşı normal tolerantlığı olanlarda – 7,4% təşkil etmişdir [5].

Ümumiyyətlə şəkərli diabet zamanı nevroloji ağırlaşmaların tezliyi pasiyentlərin nə dərəcədə diqqətlə müayinə olunmasından asılıdır [3]. Şəkərli diabet zamanı stasionar xəstələrin 30%-də, ambulator xəstələrin isə 20%-də DSSP aşkarlanır [6]. Diabetik

neyropatiyaların bir sıra təsnifat formaları verilmişdir. Amma bunlardan daha çox yayılmışı Thomas tərəfindən verilmiş [7] və sonradan modifikasiya olunmuş təsnifatdır (Cədvəl 1) [8].

Cədvəl 1
Diabetik neyropatiyaların təsnifatı

1	Tez reqressiya edən: hiperqlikemik neyropatiya
2	Persistə edən simmetrik polineyropatiyalar:
	a) əsasən qalın lifləri zədələyən distal somatik sensor/motor polineyropatiya
	b) nazik lifləri zədələyən neyropatiyalar
3	Fokal/multifokal neyropatiyalar:
	a) kəllə sinirlərini zədələyən neyropatiyalar
	b) torakoabdominal radikulopatiyalar
	c) ətrafların fokal neyropatiyaları
	d) proksimal neyropatiyalar
	e) sinirlərin kompressiyası və ya sıxılıb əzilməsi ilə əlaqədar yaranan neyropatiyalar

DSSP-nin əsas etioloji amillərinə şəkərli diabetin sub- və ya dekompensasiyası, visseral piylənmə, xəstəliyin müddəti, xəstənin boyu, yaşı, arterial hipertenziya, siqaretçəkmə, hiperinsulinemiya, dislipidemiya və s. aid edilir [6]. Diabetik neyropatiyalar çox vaxt 60-70 yaş arasında 5-10 il şəkərli diabetdən əziyyət çəkən xəstələrdə rast gəlinir. 10% hallarda nevroloji ağırlaşmalara görə xəstələr həkimə müraciət edir və bu zaman şəkərli diabet aşkarlanır. Kişi və qadınlarda diabetik neyropatiyalar təqribən eyni tezlikdə rast gəlinirlər [3].

Diabetik neyropatiyaların patogenetik mexanizmləri. Bir sıra eksperimental tədqiqatlar nəticəsində diabetik neyropatiyaların müxtəlif amillərdən asılı patogeneza malik olması sübut edilmişdir [9]. Şəkərli diabetlə xəstələndirilmiş siçan modelləri üzərində diabetik neyropatiyanın patogenezi öyrənməyə imkan verən iki yanaşmanın işlənib hazırlanması üçün əsas məlumatlar alınmışdır. Birinci yanaşma eksperimental diabetik neyropatiya zamanı yaranan patofizioloji, patobiokimyəvi və struktur dəyişikliklərinin öyrənilməsinə istiqamətlənmişdir. İkinci yanaşma yanaşı olaraq hiperqlikemiyanın mövcudluğuna baxmayaraq, bu pozulmaların inkişafının profilaktikası, proqressivləşməsinin qarşısının alınması və geriye inkişafının induksiyası üçün xüsusi terapeutik müdaxilələrin istifadəsinə

yönelmişdir.

Hal-hazırda diabetik neyropatiyanın 6 patogenetik mexanizmi ayırd edilir. Övvəllər bu mexanizmlər ayrı-ayrı sərbəst hipotezlərə bölünürdülərsə, indi bunlara metabolik və damar amilləri arasında kompleks şəkildə qarşılıqlı təsir kimi baxılır. Bu mexanizmlərə ayrı-ayrılıqda nəzər salaq:

- Qlükozanın poliol yolu (sorbitol-aldoz reduktaza yolu) ilə metabolizminin aktivasiyası. Bu yol sorbitol və fruktozanın toplanmasına, mioinozitol ehtiyatının və $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATF}$ -azanın aktivliyinin azalmasına gətirib çıxarır;
- Endonevral mikrosirkulyasiyanın çatmamazlığı nəticəsində işemiya, hipoksiya, oksigenin aktiv formalarının generasiyası (oksidativ stress), redox-həssas transkripsiya amilinin (NF-kB) aktivasiyası, proteinkinaza C-nin (PKC) və poli-(ADF-riboza)-polimerazanın (PARP) aktivliyinin artması;
- Əvəzəlməz yağ turşularının (Omeqa-6) və prostaqlandinlərin metabolizminin pozulması və bunun nəticəsində sinir hüceyrələrinin membranının strukturunun dəyişməsi, mikrovaskulyar pozulmalar və hemoreoloji dəyişikliklər;
- Neyrotrofizmin defisiti, bunun nəticəsində neyrotrofik amillərin (sinirlərin böyümə amili, neyrotrofin-3, insulinəbənzər boy amili) ehtiyatının və ekspressiyasının azalması və aksonal nəqliyyatın pozulması;
- Sinir toxuması və damarlarda zülalların qlikozilləşməsinin son məhsullarının toplanması (çoxillik gediş zamanı);
- Qabarıq sistemli iltihabın inkişafı və azan sinirə, simpatik düyünlərə, böyrəküstü vəzin beyin maddəsinə qarşı autoanticisimlərin yaranması ilə xarakterizə olunan immunoloji prosesslər və bu strukturların birbaşa iltihabi dəyişiklikləri [9,10].

Bu patogenetik mexanizmlər diabetik neyropatiyaların müalicə taktikasının işlənib hazırlanmasına əsas verir.

Müalicə. Diabetik polineyropatiyalar zamanı müalicənin ən vacib komponenti qanda şəkərin səviyyəsinin optimal idarə olunmasıdır. Son illərdə şəkərli diabet zamanı qanda şəkərin

səviyyəsinin aşağı salınmasına yönəldilən intensiv terapiyanın bu xəstəliyin xroniki ağırlaşmalarının progressivləşməsinə və profilaktikasına təsirinin qiymətləndirilməsi bir sıra uzunmüddətli prospektiv tədqiqatlar sayəsində öyrənilmişdir [11,12]. Tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, I tip şəkərli diabeti olan pasiyentlərdə intensiv insulinoterapiya polineyropatiya və vegetativ neyropatiyanın inkişafını ləngidir, amma tam qarşısını almır [13]. I tip şəkərli diabetdən əziyyət çəkən pasiyentlərdən fərqli olaraq, daha çox yayılan II tip şəkərli diabet zamanı əldə edilən nəticələr əsasən mənfi olmuşdur. Belə ki, II tip şəkərli diabetdən əziyyət çəkən 11140 pasiyenti əhatə edən ADVANCE tədqiqatı zamanı xəstələrə randomizə olunmuş ənənəvi və intensiv insulinoterapiya aparılmışdır. Bu zaman neyropatiyanın yaranmasının və ya progressivləşməsinin nisbi riskinin azalmasının orta göstəricisi 5 il sonra intensiv və ənənəvi insulinoterapiya alan xəstələrdə bir-birindən statistik dürüst fərqlənməmişdir [14]. Bundan başqa müharibə dövrünün veteranlarından diabetəleyhi terapiyaya lazımi cavab verməyən 1791 pasiyenti (orta yaş 60,4 yaş) əhatə edən VADT tədqiqatında, müşahidənin orta dövrünün (5,6 il) sonunda intensiv və ənənəvi insulinoterapiya alan qruplar arasında DSSP və ya mikrovaskulyar ağırlaşmalarla əlaqədar statistik dürüst fərq əldə edilməmişdir [15]. Steno 2 tədqiqatının nəticələri əsasında sübut edilmişdir ki, mikroalbuminuriyalı xəstələrdə şəkərli diabetin intensiv müalicəsini, angiotenzin çevirici fermentin inhibitorlarının istifadəsini, antioksidantları, statinləri, aspirini və siqaret çəkmədən imtinanı özündə birləşdirən aktiv çoxamilli terapiya 7,8 il (diapazon 6,9-8,8 il) və təkrar olaraq tədqiqatın başlanmasından 13,3 il sonra DSSP-nin inkişafına əhəmiyyət kəsb edən təsir göstərməmişdir (orta interval 5,5 il) [16].

Patogenetik mexanizmlərə əsaslanan terapevtik yanaşmaların bəziləri randomizə olunmuş klinik tədqiqatlarla yoxlanılmışdır. Bunlardan aşağıdakıları göstərmək olar: aldoreduktazanın inhibitorları (altestatin, sorbinil, ponalestat, tolrestat, və s.), antioksidant α -lipoy turşusu, angiotenzin çevirici fermentin inhibitorları (trandolapril), prostasiklin analoqları (PGI₂) (iloprost, beraprost), prostaqlandinlərin törəmələri (PGE₁/ α CD), sinirlərin boy amili, proteinkinaza C-nin β -inhibitoru (riboksitaurin), C-peptid, damarların endotelisinin boy amili [17],

benfotiamin (B₁ vitamininin törəməsi) və aktovegin [18]. Dövrümüzdə bir sıra ölkələrdə α -lipoy turşusu, benfotiamin və aktovegin simptomatik DSSP-nin müalicəsi üçün göstəriş olduqda klinik istifadəyə lisenziyaya malikdir [18].

Benfotiamin tiaminin yağda həll olunan derivatıdır. Eksperimental şəkərli diabet zamanı hiperqlikemiya nəticəsində yaranan angiopatiyanın patogenezinə əsas rol oynayan metabolizmin 3 əsas biokimyəvi yollarını blokada edir, həm də torlu qışada transketolazanı aktivləşdirərək diabetik retinopatiyanın qarşısını alır [19]. BENDİP tədqiqatı zamanı neyropatiyanın simptomlarının 6 həftə ərzində 300 mq gündə 2 dəfə benfotiamin qəbulu ilə yaxşılaşması tendensiyası qeyd edilmişdir [20].

1258 xəstənin metaanalizinin nəticəsinə əsasən α -lipoy turşusunun vena daxili 600 mq/sutka dozada 3 həftə davam edən infuziyası neyropatik simptomları və defisiti əhəmiyyətli dərəcədə azaltmışdır [21]. SYDNEY-2 tədqiqatında göstərilir ki, 5 həftə müddətində 600 mq α -lipoy turşusunun gündə bir dəfə peroral qəbulu ağrı, paresteziya və keyimə də daxil olmaqla DSSP-nin əsas simptomlarının ağırlıq dərəcəsini azaldır [22].

Diabetik neyropatiyaların müalicəsində istifadəsinə göstəriş olan preparatlardan biri də aktoveginidir. 5000 Da-na qədər kiçik molekullu birləşmələrdən ibarətdir və buzovların qanının deproteinləşdirilmiş hemoderivatıdır. Aktovegin qlükoza və oksigenin nəqliyyatını və toplanmasını artırır, onların hüceyrədaxili utilizasiyasını sürətləndir və bu yolla hüceyrə metabolizmini aktivləşdirir. Bu prosesslər ATF turşusunun metabolizmini artırır və hüceyrənin energetik resurslarını yüksəldir. Energetik metabolizmin normal funksiyalarını məhdudlaşdıran şəraitlərdə və enerjiyə tələbatın artması zamanı aktovegin funksional metabolizmin və anabolizmin energetik prosesslərini stimulyasiya edir. Aktoveginin istifadə qaydası polineyropatiyanın növündən və ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq dəyişir.

Aktoveginin neyroprotektiv təsiri bir sıra eksperimental tədqiqatlarda öyrənilmişdir. Siçanlarda streptozosinlə induksiya edilmiş şəkərli diabet modeli zamanı (STZ-diabet) aktoveginin təyini sensor liflərdə impulsun ötürülmə sürətini, epidermadaxili sinir liflərinin sıxlığını artırmışdır. Bundan başqa siçanların oturaq sinirinin neyronlarının apoptozunu əhəmiyyətli dərəcədə

aşağı salmışdır ki, bunun da səbəbi aktoveginin poli-(ADF-riboza)-nın konsentrasiyasını artırmasıdır. Beləliklə aktovegin eksperimental diabetik neyropatiyanın gedişini yaxşılaşdırır (çox güman poli-(ADF-riboza)-nın iştirakı ilə antiapoptotik mexanizmlərə təsir ilə). Bu da aktoveginin insanlarda diabetik neyropatiyanın kompleks müalicəsinə daxil edilməsinə əsas verir [23]. Siçanların birincili neyronlarının *in vitro* tədqiqi göstərdi ki, aktovegin sinir hüceyrələrinin və sinaptik əlaqələrin sayını artırır, apoptozun qarşısını alır (kaspaza-3-ün aktivliyi ilə təyin edilən), həm də neyronlarda oksidativ stressi azaldır (oksigenin aktiv formalarının konsentrasiyası ilə təyin edilən) [24].

Bir çox ölkələrdə Aktovegin geniş kliniki təyin edilmə təcrübəsinə malikdir [25-29]. Bir sıra tədqiqatlar nəticəsində aktoveginin neyroprotektiv təsiri sübut edilmişdir (Quryeva İ.V. və həmmüəllifləri, 2009; Elmlinger M.W. və həmmüəllifləri, 2011; Dieckmann A. və həmmüəllifləri, 2011 və s.) [23, 24, 29, 30].

Belə ki, çoxmərkəzli, randomizə edilmiş, plasebo ilə nəzarət olunan tədqiqat zamanı 26 mərkəzdə 567 DSSP-lı pasiyenti əhatə etməklə 160 gün tədqiqat aparılmışdır. Pasiyentlərə randomizə olunmuş şəkildə 20 gün Aktoveginin 4 infuziyası (2000 mg/gün) sonra 140 gün bir tablet gün ərzində üç dəfə (1800 mg/gün) və plasebo təyin edilmişdir [46]. Aktoveginlə müalicə zamanı plasebo ilə müqayisədə TSS (Total Symptom Score) şkalasına görə müayinənin nəticələri yaxşılaşmış, vibrasion hissiyyatın qıcıq qapısı əhəmiyyətli dərəcədə enmişdir. Aktovegin həmçinin Neuropathy Impairment Score [NIS]-Lower Limbs (NİS-LL) şkalasına görə hissiyyatın yaxşılaşmasına və SF-36 şkalasının uyğun bölməsinə (psixi) görə həyat keyfiyyətinin yaxşılaşmasına əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərmişdir. Bununla bəhəm preparat minimal əlavə təsir spektri və təhlükəsizliyi ilə xarakterizə olunmuşdur.

Bu tədqiqatın nəticələri 20-24 Sentyabr 2010-cu ildə Stokholmda (İsveç) keçirilən Şəkərli diabetin tədqiqi üzrə Avropa assosiasiyasının (EASD) 46-cı Konqressində professor Dan Zieglerin təqdim edilmiş mühazirə-çıxışında Aktovegini diabetik polineyropatiyaların müalicə sxeminə daxil etməyə əsas vermişdir (Cədvəl 2) [46, 47].

Cədvəl 2
Diabetik polineyropatiyaların patogenetik müalicə variantları

(EASD konqressində təqdim edilmiş plasebo idarə edilən tədqiqatların nəticələri, Stokholm 20-24 sentyabr 2010)

Preparat/tədqiqat	Müddət, dozalanma və pasiyentlərin sayı	Qiymətləndirilən göstəricilər	Nəşrlər
Tiokt turşusu/NA THAN	4 il, 600mq per os, n=460	NİSS	Ziegler et al. Diabetologia 2007 50, Suppl 1: 63
Tiokt turşusu/Sİ DNEY	5 həftə, 600-1800mq per os, n=181	TSS, NİSS	Ziegler et al. Diabetes care 2006 29, 2365-2370
Tiokt turşusu/Me taanaliz	3-4 həftə, 600mq v/d, n=1258	TSS, NİSS	Ziegler et al. Diabetic Med 2004 21, 114-120
Aktovegin	24 həftə, v/d və per os, n=567	TSS, VPT	Ziegler et al. Diabetes care 2009 32, 1479-1484

Təqdim edilmiş müalicə sxemləri çoxmərkəzli kliniki tədqiqatların nəticələrini nəzərə alaraq sübut edilmiş təbabətin prinsipləri əsasında işlənib hazırlanmışdır. Alfa lipoy turşusu və aktovegin preparatlarının diabetik neyropatiyaların patogenetik müalicəsində dürüst effektivliyi göstərilmişdir ki, bu da TSS və NİS-LL şkalaları üzrə qiymətləndirmə zamanı əhəmiyyətli yaxşılaşmaya əsaslanır. Ancaq Aktovegin vibrasion hissiyyatın göstəricilərini statistik dürüst olaraq yaxşılaşdırmışdır (vibrasion hissiyyatın qıcıq qapısının qiymətləndirilməsinə əsasən) [47].

Diabetik polineyropatiya zamanı ciddi problemlərdən biri də ağrı sindromudur. Monoterapiya bir qayda olaraq müsbət təsir göstərmir və qeyri steroid iltihab əleyhi preparatlar lazımi effekti vermirlər. Bununla əlaqədar bir sıra müalicə sxemləri təklif edilmişdir. Diabetik polineyropatiyalar zamanı istifadə edilən preparatlardan trisiklik antidepressantları (amitriptilin), serotoninin geriye tutulmasının selektiv inhibitorlarını (paroksetin, fluoksetin, sitalopram və s.) [31], serotonin və noradrenalinin selektiv inhibitorlarını (duloksetin) [32, 33], antikonvulsantları (qabapentin, preqabalin) [34, 35], yerli kapsaisini [36], opioidləri (tramadol) [37] və s. göstərmək olar.

Qeyri farmakoloji müalicə metodlarından psixoloji yardımı [38], fiziki metodları [29],

akupunkturani [39], dəri üzərindən elektroneyrostimulyasiyani [40], orta tezlikli diapazonda əzələlərin elektrostimulyasiyasını [41], tezlikli-modullaşdırılmış elektromaqnit neyrostimulyasiyani [42], monoxromatik infraqırmızı şüalanmanı [43, 44], onurğabeyninin elektrostimulyasiyasını [45], cərrahi dekompressiyanı və s. göstərmək olar.

Son olaraq demək olar ki, diabetik neyropatiyalar zamanı həm etiopatogenetik, həm də ağrı sindromunu aradan qaldırmaq üçün müxtəlif simptomatik müalicə metodlarının olmasına baxmayaraq, daha effektiv təsirə malik preparatların əldə edilməsi üçün irimiqyaslı tədqiqatların aparılmasına ehtiyac duyulur.

ƏDƏBİYYAT

1. Хосе Биллер «Практическая неврология» Том 2 -Москва – Медицинская Литература -2005, 416 с.
2. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2-х т.- Т.1 / Под редакцией Н. Н. Яхно. – 4-е издание, перераб. и доп. – Москва: ОАО 'Издательство 'Медицина', 2001, 744 с.
3. Неврология / Марко Мументалер, Хейнрих Маттле; Пер. с нем.; Под ред. О.С.Левина. – Москва: МЕДпресс-информ, 2007, 920 с.
4. Никифоров А.С., Коновалов А.Н., Гусев Е.И. Клиническая неврология: учебник. В трех томах. – Т. II. – Москва: Медицина, 2002, 792 с.
5. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A: for the KORA Study Group. Prevalence of Polyneuropathy in Prediabetes and Diabetes is Associated with Abdominal Obesity and Macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care 31: 464-9, 2008.
6. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds.). Textbook of diabetic neuropathy. Thieme, Stuttgart, New York, 2003, 64-82.
7. Thomas PK. Metabolic neuropathy. J Roy Coll Phys Lond 1973; 7: 154.
8. Sima AAF, Thomas PK, Ishii D, Vinik A. Diabetic neuropathies. Diabetologia 1997; 40: B74-B77.
9. Tomlinson D.R., Gardiner N.J. Glucose neurotoxicity. Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9: p.36–45.
10. Cameron N.E., Cotter M.A. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway. Curr. Drug Targets 2008; 9: p. 60–7.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.
13. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. Diabetes Care 2006; 29: 340-344.
14. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560–72.
15. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009; 360: 129–39.
16. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 580–91.
17. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28: 956–62.
18. Ziegler D. Current Concepts in the Management of Diabetic Polyneuropathy. Current Diabetes Reviews, 2011, 7, p. 208-220.
19. Hammes H.P., Du X., Edelstein D. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nat Med 2003; 9: 294–9.
20. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic

- polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebocontrolled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:600–5.
21. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Med* 2004;21:114–21.
22. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006; 29: p.2365–70.
23. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambelosonn E., Ziegler D., Elmlinger M.W. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP Activation // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. Published online: 2011, at <http://dx.doi.org>.
24. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. 2011. This article is published with open access at Springerlink.com.
25. Jacob S, Dietze GJ, Machicao F, Kuntz G, Augustin HJ. Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with a hemodialysate. *Arzneimittelforschung* 46: 269–272, 1996.
26. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, Schweizer A, Kuntz G. Confirmed clinical efficacy of Actovegin® in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiat* 28: 125–33, 1995.
27. Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Infusionstherapie mit Actovegin bei Patienten mit primärer degenerativer Demenz vom Alzheimer-Type und Multiinfarkt-Demenz. Ergebnisse einer prospektiven, Placebokontrollierten Doppelblindstudie bei stationären Patienten. *Z Geriatrie* 5: 46–55, 1992.
28. Saletu B, Gruberger J, Linzmayer L, Anderer P, Semlitsch HV. EEG brain mapping and psychometry in age-associated memory impairment after acute and 2-week infusions with the hemoderivative Actovegin: double-blind, placebo-controlled trials. *Neuropsychobiology* 24: 135–148, 1990–1991.
29. Jensen W, Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy. A controlled double blind study. *Med Welt* 38: 838–841, 1987.
30. Гурьева И.В., Бегма И.В., Кузина И.В., Бегма А.Н., Светлова О.В. Патогенетическое лечение Актовегином нейроишемического болевого синдрома в нижних конечностях при сахарном диабете // *Русский медицинский журнал*, том 17, №10, 2009 стр.8–11.
31. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289–305.
32. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411–20.
33. Ziegler D, Pritchett YL, Wang F, Desai D, Robinson MJ, Hall JA, Chappell AS. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care* 2007; 30: 664–669, 2007.
34. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 1831–1836.
35. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B: Efficacy, safety and tolerability of pregabalin treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: findings from 7 randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008 Mar 20. [Epub ahead of print].
36. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ: Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ* 328: 991, 2004. Epub 2004 Mar 19.
37. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, Kamin M. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842–1846.
38. Tesfaye S. Painful diabetic neuropathy. Aetiology and nonpharmacological treatment. In: Veves A (Ed.) *Clinical management of diabetic neuropathy*. Humana Press, Totowa, New jersey, 1998, pp133–146.

-
39. Abuaisha BB, Costanzi, Boulton AJM. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39: 115-121.
40. Kumar D, Alvaro MS, Julka IS, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 1998; 21: 1322-1325.
41. Reichstein L, Labrenz S, Ziegler D, Martin S. Effective treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy by high-frequency external muscle stimulation. *Diabetologia* 2005; 48: 824-828.
42. Bosi E, Conti M, Vermigli C, Cazzetta G, Peretti E, Cordoni MC, Galimberti G, Scionti L. Effectiveness of frequency-modulated electromagnetic neural stimulation in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48: 817-823.
43. Powell MW, Carnegie DH, Burke TJ. Reversal of diabetic peripheral neuropathy with phototherapy (MIRETTM) decreases falls and the fear of falling and improves activities of daily living in seniors. *Age Ageing*. 2006; 35: 11-6.
44. Clifft JK, Kasser RJ, Newton TS, Bush AJ. The effect of monochromatic infrared energy on sensation in patients with diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2896-900.
45. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996; 348: 1696-1701.
46. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylaiuly Z, Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32:1479-84.
47. Товажнянская Е.Л. Диабетическая периферическая полинейропатия: современные аспекты метаболической терапии / Здоровья Украины, междисциплинарные проблемы. 2010, стр 11-13.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ПОЛИНЕЙРОПАТИЙ

д.м.н., профессор Р.К.Ширалиева
*Заведующая кафедрой нервных болезней
Азербайджанского Государственного
Института Усовершенствования
Врачей им. А.Алиева, Баку*

PRINCIPLES OF TREATMENT OF DIABETIC POLYNEUROPATHY

d.m.s., professor R.K.Shiraliyeva
*Head of neurology department of Azerbaijan
State Advanced Training Institute for
Doctors named after A.Aliyev, Baku*