

Мультидисциплинарный подход к профилактике и лечению периферической полинейропатии и синдрома диабетической стопы

Э.В. Супрун, д.мед.н., профессор,

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков,

С.В. Терещенко,

КУ «Днепропетровская городская клиническая больница № 4», г. Днепр

Сахарный диабет (СД) является крайне важной медико-социальной проблемой современности. Заболеваемость СД на земном шаре удваивается каждые 10-15 лет, приобретая характер неинфекционной эпидемии, и остановить рост заболеваемости СД на данный момент не удастся. При этом более 90% пациентов составляют больные СД 2-го типа. По данным Всемирной организации здравоохранения, к 2025 г. количество больных СД составит 380 млн, а в 2030 г. – 435 млн. При этом реальные темпы прироста заболеваемости значительно опережают даже столь удручающие прогнозы статистиков.

Доказано, что непосредственно от самого СД (диабетической комы) умирают не более 1-4% пациентов, тогда как основной причиной летальности при сахарном диабете являются его осложнения. С диабетом ассоциируются артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, ожирение, ретинопатия, нефропатия, гангрена нижних конечностей и другая патология, и поэтому принято считать, что в основе осложнений СД лежит повреждение сосудов. Однако есть мнение, что наиболее частым и самым ранним последствием диабета, по крайней мере СД 2-го типа, является поражение нервной системы в виде *диабетической энцефаломиелопатии, диабетической автономной нейропатии и диабетической периферической полинейропатии*, которые, будучи самостоятельными клиническими синдромами, одновременно служат предикторами и факторами риска развития другой, ассоциированной с СД 2-го типа, патологии [2].

Высказывается мнение, что, с точки зрения этиологии и патогенеза, такие постоянные спутники СД 2-го типа, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная

болезнь, полинейропатия и ряд других синдромов, следует считать не осложнениями диабета, а самостоятельной, но коморбидной патологией, близкой диабету по причинам и механизмам развития. Особое внимание обращается на тот момент, что в патогенезе СД 2-го типа и коморбидных синдромов первичными патогенетическими факторами являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Эти факторы не только запускают и поддерживают нарушение углеводного, жиरोлипоидного, белкового и водно-электролитного обмена, но и оказывают прямое повреждающее действие на ткани, органы и системы. При этом метаболические нарушения являются вторичными, но не второстепенными факторами патогенеза СД 2-го типа и коморбидных синдромов.

Таким образом, между СД 2-го типа и коморбидными синдромами имеют-ся этиологические и патогенетические связи, в результате которых они могут быть и причиной, и следствием друг для друга [11].

Поражение периферической нервной системы – *диабетическая полинейропатия* – относится к наиболее частым осложнениям сахарного диабета. Полинейропатия с тяжелыми проявлениями встречается в 5-10% случаев СД. В среднем частота нейропатии среди пациентов с СД составляет около 25%, при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов для изучения вегетативных функций и количественной оценки чувствительности – до 90% [8].

Полинейропатия при СД характеризуется диффузным поражением нервных волокон, которое не зависит от того, в структуру какого нерва они входят, и проявляется относительно симметричной симптоматикой. В большинстве случаев поражение периферических нервных волокон носит симметричный характер и проявляется потерей чувствительности по типу «носков». На фоне утраты различных видов чувствительности пациенты страдают от болей в нижних конечностях, что является основной жалобой, заставляющей пациентов обращаться к врачу. При этом потеря чувствительности сопровождается неадекватным восприятием травматических воздействий, атаксией. Результатом многообразных нарушений периферической иннервации является развитие трофических язв нижних конечностей [4].

Как правило, полинейропатию рассматривают как поздний синдром в течение заболевания, однако ее симптомы могут быть выявлены уже на ранних стадиях СД.

Данные из разных источников о распространенности полинейропатии варьируют в широком диапазоне; частота периферической полинейропатии составляет:

- при СД 1-го типа – 13-54%;
- при СД 2-го типа – 17-45%.

При манифестации СД у 7% больных уже имеются определенные признаки диабетической нейропатии; через 10 лет от начала заболевания они выявляются у 25% больных; через 25 лет – у 50%. Полинейропатия обнаруживается у 25% больных со стойкой компенсацией обмена веществ, а при декомпенсации СД – у 79% больных. Однако частота полинейропатии зависит не только от продолжительности СД, но и от эффективности контроля гипергликемии. При удовлетворительном контроле уровня глюкозы в крови частота нейропатии через 15 лет от момента развития заболевания не превышает 10%, тогда как при плохом контроле гликемии – увеличивается до 40-50%. С другой стороны, прямая зависимость между тяжестью СД и вероятностью нейропатии прослеживается не всегда. Например, тяжелые формы нейропатии иногда наблюдаются у пациентов с относительно легким течением СД [13].

Ключевую роль в развитии диабетической полинейропатии играет гипергликемия, которая может приводить к повреждению нервной ткани за счет различных механизмов. Возникающая в результате гипергликемии активация полиолового пути через ряд промежуточных этапов приводит к окислительному стрессу – избыточному образованию

активных форм кислорода (свободных радикалов), превышающему возможности естественных антиоксидантных систем. Чувствительность к окислительному стрессу может повышаться при нарушении продукции энергии в нейронах. Важным фактором поражения нервных волокон может быть также интенсификация неферментативного гликирования белков, сопровождающаяся быстрым накоплением в клетках токсичных *конечных продуктов гликирования*, которые могут играть важнейшую роль в развитии многих осложнений диабета. Содержание конечных продуктов гликирования в нервных волокнах и *vasa nervorum*¹ у больных СД 2-го типа существенно выше, чем в норме, и более того, коррелирует с численностью миелинизированных волокон в периферическом нерве. Накопление полиолов, конечных продуктов гликирования, интенсификация перекисного окисления липидов могут приводить к дисфункции эндотелия и уменьшению продукции NO, сопровождающемуся снижением реактивности сосудов и развитием ишемии. Финальным путем развития полинейропатии может быть торможение аксоплазматического транспорта, что в конечном итоге вызывает дистальную аксональную дегенерацию, которая может сопровождаться вторичной демиелинизацией. Помимо чисто метаболических и сосудистых нарушений, в развитии нейропатии важную роль играют также наследственные и дизиммунные механизмы [6].

Диабетическая нейропатия может осложнять течение других хронических осложнений диабета, например остеоартропатии и трофических язв нижних конечностей. Риск возникновения необходимости ампутации нижних конечностей у больного СД с установленным диагнозом диабетической нейропатии увеличивается в 1,7 раза, а если к перечисленным факторам присоединяются характерные деформации стоп – в 12 раз. Наличие диабетической нейропатии, особенно с поражением вегетативных волокон, у больных СД повышает риск летального исхода и служит основным фактором развития диабетической стопы [3].

Синдром диабетической стопы (СДС) объединяет ряд поражений стоп с высоким риском ампутаций нижних конечностей, что ведет к ранней инвалидизации и огромным экономическим затратам на лечение и медико-социальную реабилитацию. Осложненный СДС проявляется полинейропатией, остеоартропатией, ангиопатией, ишемией, коагулопатией, иммунопатией, инфекцией и торможением репаративной регенерации. Ежегодная частота новых случаев образования язвенных дефектов стоп у больных СД составляет от 1 до 4%, а распространенность данной формы СДС – от 4 до 10%. Все это определяет чрезвычайную актуальность проблемы ранней диагностики поражений нижних конечностей и диктует необходимость организации системы специализированной

¹ Интраневральные и периневральные сосуды, участвующие в кровоснабжении периферических нервов (прим. ред.).

помощи и длительного наблюдения за больными группы высокого риска [9].

Важнейшим условием организации эффективной помощи больным с СДС является мультидисциплинарный подход с организацией работы специализированных кабинетов и отделений «Диабетическая стопа». Именно они в качестве первичного звена должны заменить систему первичной хирургической помощи на базе поликлиник, не соответствующую современным требованиям. Второе звено специализированной комплексной помощи больным с поражениями нижних конечностей должно быть представлено специализированными отделениями на базе центров, обладающих возможностями мультидисциплинарной диагностической и лечебной помощи. Мировой опыт показывает, что данная модель организации системы специализированной помощи больным с СДС позволяет снизить частоту высоких ампутаций на 62% (с 7,4 до 2,8 на 100 тыс. человек в общей популяции), а также общую частоту ампутаций – на 40,3% [5].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

В комплексном лечении диабетической нейропатии при СД 2-го типа нужно исходить из того, что она вызвана не только эндокринно-метаболическими нарушениями. Поэтому профилактику и лечение СД 2-го типа и коморбидных синдромов (междисциплинарная проблема) нужно проводить с применением комплексных, но в то же время индивидуальных мер, осуществляемых специалистами медицинских, социальных и других служб.

Оптимизация уровня глюкозы в крови является основным условием стабилизации и регресса всех проявлений диабетической нейропатии, поскольку гипергликемия – основной патогенетический фактор ее развития. На фоне адекватного контроля глюкозы в крови проявления диабетической нейропатии могут подвергаться частичному регрессу.

Наилучшим показателем, на который следует ориентироваться при лечении СД, является уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). С другой стороны, важно избегать выраженных колебаний уровня сахара в крови, которые сами по себе оказывают повреждающее действие на нервные волокна. Повторные эпизоды тяжелой длительной гипогликемии при неадекватной инсулинотерапии могут быть причиной появления или усиления полинейропатии. Оптимизация контроля гипергликемии, безусловно, необходима, хотя она не решает всех проблем. В связи с этим сохраняется потребность в лекарственных средствах,

воздействующих на различные звенья патогенеза диабетической нейропатии [1].

При любом тяжелом и/или длительно текущем соматическом заболевании, особенно при его декомпенсации, развиваются нарушения в обмене водорастворимых витаминов (тиамина, пиридоксина, рибофлавина, никотиновой и пантотеновой кислот) и соответствующих коферментов (тиаминпирофосфата, никотинамидадениндинуклеотида, кофермента А и др.). Поэтому важным этапом лечения является патогенетическая терапия, которая подразумевает назначение нейротропных витаминов в комбинации с препаратами α -липоевой кислоты.

Нейротропные витамины

Витамины группы В, токоферол и аскорбиновая кислота тоже эффективно устраняют оксидативный стресс, положительно влияют на морфологию и функцию нейронов и нервных проводников, благоприятно действуют на различные дегенеративные и воспалительные процессы в нервной ткани и мышцах. Они оказывают дополнительное обезболивающее действие, способствуют улучшению кровообращения, кроветворения и работы нервной системы.

Витамин B_1 – важное вещество для обмена веществ. В процессе метаболизма происходит фосфорилирование с синтезом тиаминдифосфата и тиаминтрифосфата, являющихся биологически активными веществами. Тиаминдифосфат в качестве кофермента участвует в углеводном обмене, а также в метаболизме нервной ткани, влияя на скорость проведения электрического импульса. При нехватке этого витамина происходит избыточное накопление в тканях продуктов метаболизма, в первую очередь пировиноградной и молочной кислот, что неизбежно приводит к расстройствам деятельности как центральной, так и периферической нервной системы.

Витамин B_6 в форме пиридоксаль-5'-фосфата является ферментом, участвующим в неокислительном метаболизме аминокислот. Этот витамин принимает непосредственное участие в химическом синтезе аминов (таких как серотонин, тирамин, дофамин и гистамин), которые играют важную роль как в анаболических, так и в катаболических реакциях обмена веществ, а также в реакциях синтеза и расщепления аминокислот. Витамин B_6 также участвует в четырех различных реакциях триптофанового метаболизма. Кроме того, этот витамин является катализатором при синтезе аминокислоты- β -кетoadениновой кислоты.

Витамин B_{12} жизненно важен для протекания реакций метаболизма в клетках. Он воздействует на процесс кроветворения, участвует в синтезе холина, креатинина, метионина, нуклеиновых кислот, а в высоких дозах оказывает противоболевой эффект [15].

При диабетической нейропатии тиамин (витамин B_1), как и другие витамины группы В, при-

меняется уже десятилетиями. Механизм действия тиамин может быть связан прежде всего с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликирования, ослабляя тем самым токсический эффект гипергликемии. Тормозя гликирование белков, тиамин и его активный метаболит – тиаминпирофосфат – могут блокировать развитие нейропатии у больных СД и способствовать регрессу уже существующего поражения нервных волокон. Тиаминпирофосфат выступает в роли кофермента в процессах окислительного фосфорилирования и способствует оптимальной утилизации глюкозы, что также может объяснять нейропротекторный эффект тиамин. За счет активации тиамин транскетолазы блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции [10].

Недостаточная эффективность применявшихся ранее препаратов тиамин объяснялась, среди прочего, тем, что он является водорастворимым соединением, и его всасывание в кишечнике происходит за счет активного транспорта, возможности которого ограничены. Поэтому при увеличении дозы препарата сверх определенной величины отмечается насыщение, и в дальнейшем концентрация препарата в крови увеличивается незначительно – за счет малоэффективной диффузии. Более того, являясь водорастворимым соединением, тиамин плохо проникает сквозь мембрану нейронов, и поэтому внутриклеточная концентрация препарата в нейронах очень низкая.

Введение в практику жирорастворимых производных тиамин, прежде всего *бенфотиамин*, открыло новые перспективы в лечении диабетической полинейропатии. Степень всасывания бенфотиамин в кишечнике существенно выше, причем количество всосавшегося препарата пропорционально принятой внутрь дозе. При приеме бенфотиамин терапевтическая концентрация препарата в крови поддерживается дольше, чем при приеме традиционных препаратов. Кроме того, бенфотиамин значительно лучше проникает через гематоневральный барьер и, накапливаясь в более высокой концентрации внутри клетки, быстрее преобразуется в тиаминпирофосфат, являющийся общим активным метаболитом различных производных тиамин. В недавнем плацебо-контролируемом исследовании BENDIP (BENfotiamine in Dabetic Polineuropathy) было показано, что применение бенфотиамин в дозе 600 мг/сутки в течение 6 недель приводит к достоверному снижению балльной оценки по шкале NSS (Neuropathy Symptom Score), позволяющей оценить выраженность симптомов полинейропатии; при этом частота нежелательных явлений исключительно низка. Таким образом, применение бенфотиамин рассматривается многими авторами как важный элемент патогенетической терапии диабетической нейропатии, который может способствовать регрессу болевого синдрома, наруше-

ний чувствительности, вегетативных проявлений нейропатии [17].

Известно, что при совместном введении витаминов B_1 и B_6 наилучшее их усвоение происходит при избыточном (по сравнению с пиридоксином) введении тиамин. В то же время возможны ситуации нерационального применения витаминов, в частности группы В. Так, например, витамин B_1 не следует вводить парентерально с витаминами РР, С, B_{12} , B_6 , салицилатами, тетрациклином, симпатомиметиками, гидрокортизоном. Он образует неактивные комплексы с фуросемидом, пенициллинами, стрептомицином, аминогликозидами, аденозинтрифосфатом. Однако в сбалансированных поливитаминных комплексах рациональные взаимодействия витаминов учитываются [12].

Наличие в арсенале практического врача препаратов, содержащих комбинацию тиамин, пиридоксин и цианокобаламин, представленных в пероральных и инъекционных формах, позволяет с успехом проводить комплексную терапию таких заболеваний, как:

- нейропатическая боль, вызванная полинейропатией (в т. ч. диабетической и алкогольной);
- невриты и невралгии (невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва, межреберная невралгия);
- болевой синдром, вызванный заболеваниями позвоночника (дорсалгия, люмбоишиалгия, плексопатия, корешковый синдром, вызванный дегенеративными изменениями позвоночника).

Комбинированные препараты витаминов B_1 , B_6 и B_{12} являются нейротропными, обеспечивают поддержание физиологической структуры и функции нервных клеток, препятствуют их повреждению при соматических заболеваниях [18]. В целях быстрого достижения высоких плазменных концентраций при тяжелых и острых болевых состояниях в течение первых дней препарат вводят внутримышечно по 2 мл/сутки. При легких формах патологии или после уменьшения болевого синдрома прием препарата можно сократить до 2 мл, инъекцируемых внутримышечно с перерывом в 1 день. Стандартный курс инъекционной терапии составляет 1 мес. Затем возможен переход на прием пероральной формы препарата – по 1 таблетке 1-3 раза в сутки.

Витаминотерапию обычно сочетают с применением антиоксидантных препаратов тиоктовой кислоты.

Препараты тиоктовой (α-липоевой) кислоты

Тиоктовая кислота состоит из липоамидной группы пирувата и α-кетокислотдегидрогеназного комплекса и является естественным кофактором пируватдегидрогеназного комплекса, который связывает ацильные группы и переносит их из одной части соединения в другую. Главное значение этого вещества как биокатализатора энергетического обмена основывается на коэнзимной функции

α -липоевой кислоты относительно ключевых ферментов цикла Кребса. α -Липоевая кислота активирует митохондриальные ферменты и таким образом противодействует потере энергии, которая имеет место при сахарном диабете: повышается окисление глюкозы, тормозятся глюконеогенез и кетогенез.

α -Липоевая кислота является мощным липофильным антиоксидантом. Накапливаясь в нервных волокнах, она:

- снижает содержание свободных радикалов;
- увеличивает эндоневральный кровоток;
- нормализует содержание NO, регулятора расслабления сосудистой стенки;
- улучшает эндотелиальную функцию;
- снижает уровень общего холестерина;
- увеличивает антиатерогенную фракцию липопротеинов высокой плотности.

Как антиоксидант α -липоевая кислота предотвращает повреждение организма свободными радикалами. В настоящее время это соединение активно используется в комплексной терапии полинейропатии. Кроме того, в литературе появились отдельные сообщения об эффективности препаратов α -липоевой кислоты при лечении нейропатических трофических язв нижних конечностей у больных СД [14].

Впервые использовать α -липоевую кислоту для лечения диабетической полинейропатии начали клиницисты Германии в 1966 г. В настоящее время эффективность ее применения при данном заболевании доказана в ходе многочисленных крупномасштабных исследований – ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) I-III; DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie); ORPIL (Oral Pilot); SYDNEY (Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy); NATHAN (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Neuropathy) II. Мета-анализ результатов этих испытаний, включающий данные 1258 больных СД, с высокой степенью достоверности показал, что кратковременное внутривенное введение 600 мг/сутки тиоктовой кислоты в течение 3 недель уменьшает выраженность симптомов диабетической полинейропатии, а пероральный прием препарата в течение 4-7 мес. – диабетической полинейропатии и кардионейропатии.

Данные об эффективности и профиле безопасности позволяют рассматривать α -липоевую кислоту как препарат первой линии патогенетически ориентированной терапии диабетической полинейропатии.

Важным является тот факт, что α -липоевая кислота относится к группе тиоловых антиок-

сидантных препаратов, способных активировать процессы биосинтеза восстановленного глутатиона – основного компонента систем детоксикации и антирадикальной защиты. α -Липоевая кислота ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов, адгезивных молекул и препятствует адгезии лимфоцитов к эндотелию сосудов. Следовательно, препараты α -липоевой кислоты обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [16].

На фармацевтическом рынке Украины α -липоевая кислота представлена в пероральной и инъекционной формах. Инфузионные растворы α -липоевой кислоты следует защищать от света, прикрывая их светозащитными экранами. Препарат вводят внутривенно медленно в дозе до 600 мг/сутки, смешанным с 50-250 мл 0,9% раствора хлорида натрия. В тяжелых случаях можно вводить до 1200 мг. Курс лечения – от 2 до 4 нед. После этого переходят на поддерживающую терапию лекарственными формами тиоктовой кислоты для перорального приема в дозе 300-600 мг/сутки на протяжении 1-3 мес. Для закрепления эффекта лечения курс терапии препаратом рекомендуется проводить 2 раза в год.

Таким образом, α -липоевая кислота и витамины группы В при применении их в терапевтических дозах (с учетом рассмотренных механизмов действия) могут быть эффективно использованы как в составе патогенетической терапии, направленной на коррекцию основных механизмов при лечении полинейропатий, так и для профилактики развития СДС и лечения при СДС. Включение этих компонентов в схемы медикаментозного лечения при полинейропатиях и СДС способствует повышению эффективности и безопасности лекарственной терапии.

В заключение отметим, что диагностика, профилактика и лечение диабетической нейропатии и СДС стоят в ряду самых актуальных и сложных вопросов, связанных с СД. И главным условием эффективной профилактики и лечения этих состояний является объединение усилий медиков разных специальностей, т. е. междисциплинарный подход. Необходимо также активное участие работников социальных служб, родственников и друзей пациентов, страдающих диабетом, и, конечно, самих больных СД.

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-е изд. / Под ред. И.И. Дедова и др. – М.: Медицина, 2013. – 215 с.

2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремінська В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – С. 428-429.

3. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. – М.: Мединформ-агентство, 2003. – 752 с.

4. Воробьева О.В. Полинейропатии. Возможности альфа-липоевой кислоты в терапии полинейропатий, ассоциированных с соматическими заболеваниями // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8. – № 2.

5. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6-13.

6. Кленова Н.А. Биохимия патологических состояний. – Самара: изд-во СГУ, 2006. – 213 с.

7. Колуэл Г. Сахарный диабет. Новое в профилактике и лечении / пер. с англ. – М.: Бинном, 2007. – 288 с.

8. Курушина О.В., Барулин А.Е. Полинейропатии при соматических заболеваниях: роль невролога в диагностике и лечении // РМЖ. – 2013. – № 36. – С. 1840-1843.

9. Мавродий В.М. Синдром диабетической стопы / В.М. Мавродий, Н.К. Дзюбан // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 3-4. – С. 104-114.

10. Махова А.А., Шумянцева В.В., Ших Е.В. и др. Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов – цитохромов р450 3a4 и 2c9 – биологически активными соединениями // Молекулярная медицина. – 2013. – № 5.

11. Мельниченко Г.А., Удовиченко О.В., Шведова А.Е. Эндокринология. Типичные ошибки практического врача. – М.: Медицина, 2014. – 188 с.

12. Петунина Н.А., Ших Е.В. Роль микронутриентов в терапии и профилактике сахарного диабета // РМЖ. – 2012. – № 13.

13. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с.

14. Ших Е.В., Махова А.А. Витамины в клинической практике. – М.: Практическая медицина, 2014. – 367 с.

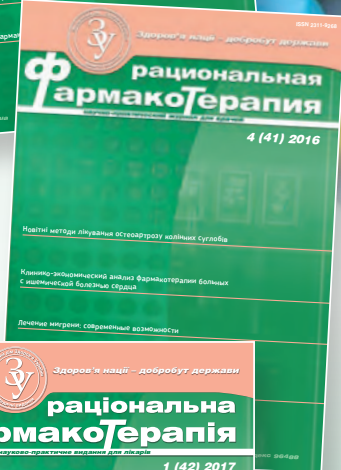
15. Bartoszyk G.D., Wild A. B-vitamins potentiate the antinociceptive effect of diclofenac in carrageenin-induced hyperalgesia in the rat tail pressure test // Neurosci Lett. – 1989. – Vol. 101 (1). – P. 95-100.

16. Franca D.S., Souza A.L., Almeida K.R. et al. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 421 (3). – P. 157-164.

17. Kuhlwein A., Meyer H.J., Koehler C.O. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blind study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes // Klin. Wochenschr. – 2003. – Vol. 68 (2). – P. 107-115.

18. Vetter G., Bruggemann G., Lettko M. et al. Shortening diclofenac therapy by B vitamins. Results of a randomized double-blind study, diclofenac 50 mg versus diclofenac 50 mg plus B vitamins, in painful spinal diseases with degenerative changes // Z. Rheumatol. – 2008. – Vol. 47 (5). – P. 351-362.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2017 РІК



ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Шановні читачі! Оформити передплату на наше видання Ви можете у будь-якому відділенні зв'язку за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я України. Медицина».

Передплатний індекс – 96488

Журнал видається 4 рази на рік.

Вартість редакційної передплати на 6 міс. – 100 грн, на рік – 200 грн.

Реквізити:

ТОВ «Інфомедіа ЛТД», вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035;

МФО 351005; п/р 26004637173800 в ПАТ «УкрСиббанк», м. Київ;

код за ЄДРПОУ 38391807.

Відділ передплати та розповсюдження:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035

тел./факс: (044) 364-40-29, e-mail: peredplata.zu@gmail.com

Увага! При оформленні передплати через редакцію обов'язково надішліть копію квитанції і зазначте адресу, на яку Ви бажаєте отримувати журнал