



¹Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова

²РМАПО

Актовегин в лечении неврологических осложнений сахарного диабета

К.м.н. И.А. СТРОКОВ¹, К.И. СТРОКОВ², д.м.н., проф. А.С. АМЕТОВ²

Поражение периферической и центральной нервных систем наблюдается, особенно при длительном нарушении углеводного обмена, у большинства больных сахарным диабетом (СД) [1, 2].

Метаболические нарушения, обусловленные оксидативным стрессом, и ассоциированное с патологией обменных процессов снижение кровотока в системе микроциркуляции из-за поражения эндотелия и сосудистой стенки приводят к явлениям ишемии и гипоксии в нервной ткани [3]. Поздние неврологические осложнения становятся частой причиной повышения заболеваемости, проблем с трудоспособностью и социальной адаптацией у больных СД.

В работах П.Дж. Дика показано, что имеется корреляция между числом нервных волокон в периферическом нерве и толщиной стенки эндоневральных сосудов при СД. Таким образом, сосудистый компонент является одним из ведущих в развитии диабетической дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатии (ДПН) [2]. Механизмы развития диабетической энцефалопатии также связаны с метаболическими нарушениями и вторичной сосудистой патологией, причем в этом случае большое значение имеет не только поражение микроциркуляторных сосу-

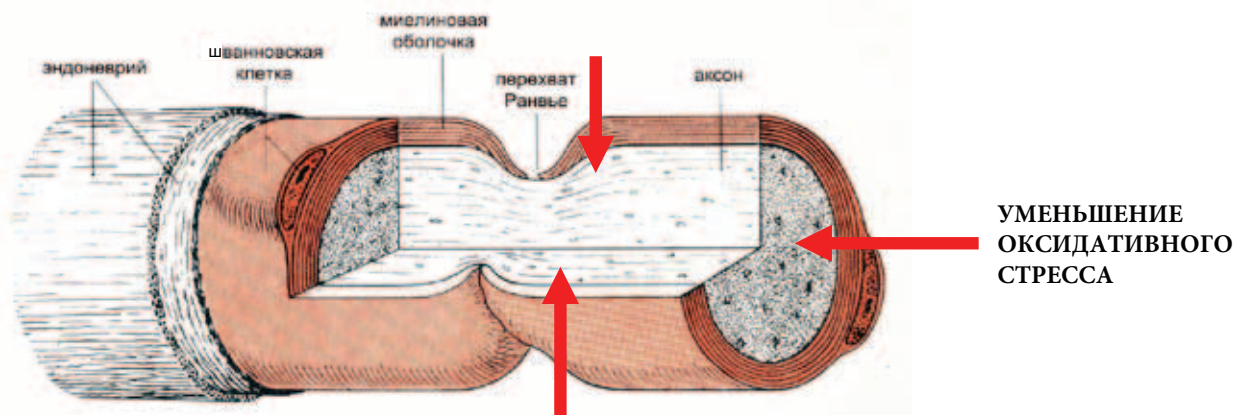
дов, но и развитие из-за раннего атеросклеротического поражения страдания кровотока по крупным церебральным сосудам [4, 5]. Хороший контроль гликемии у больных СД с использованием для этой цели интенсивной инсулинотерапии способен уменьшить риск развития ДПН у больных с СД 1 типа, но мало влияет на развитие ДПН у пациентов с СД 2 типа [6, 7]. В связи с этим не вызывает сомнений необходимость лечения самих поздних неврологических осложнений СД для того, чтобы улучшить состояние больных и предотвратить быстрое прогрессирование ДПН и диабетической энцефалопатии. Для пато-

генетической терапии у больных с осложнениями СД используются антиоксидантные препараты и препараты тиамин, которые, нормализуя метаболические процессы, улучшают реологические свойства крови и кровотока в системе микроциркуляции [8, 9, 10]. Назначение этих препаратов является традиционным для современной медицины, и накоплен большой опыт их использования при ДПН. Возможности терапии диабетической энцефалопатии исследованы в гораздо меньшей степени.

В последние годы большой интерес вызывает использование Актовегина для лечения поздних осложнений СД. Препарат способен улучшать функциональное состояние периферической и центральной нервной системы, уменьшать выраженность оксидативного стресса, клеточной гипоксии и инсулинорезистентности (рис. 1). Механизм действия Актовегина у больных с различными неврологическими заболеваниями рассмотрен в целом ряде обзоров [11, 12]. Из экспериментальных работ известно, что воздействие Актовегина на обмен глюкозы начинается через 5 минут после внутривенного введения препарата и пик действия выявляется через 120 минут.



АКТИВАЦИЯ ТРАНСПОРТЕРОВ ГЛЮКОЗЫ



УВЕЛИЧЕНИЕ ПОСТУПЛЕНИЯ В КЛЕТКУ КИСЛОРОДА

Рис. 1. Механизмы терапевтического действия Актовегина

В эксперименте на животных показано, что Актовегин обладает инсулиноподобной активностью [13]. Актовегин способствует увеличению скорости окислительно-восстановительных процессов в гепатоцитах, уменьшает ультраструктурные и функциональные повреждения митохондрий кардиомиоцитов, повышает сниженный уровень метаболизма глюкозы при хроническом алкоголизме. Улучшение энергетических возможностей клеток различных органов и тканей, включая нервную систему, связано со способностью препарата улучшать перенос глюкозы внутрь клетки путем активации ее транспортеров (GluT) и инсулиноподобного действия компонентов препарата – инозитолфосфолигосахаридов. За счет того, что Актовегин модулирует активность внутриклеточного переноса глюкозы [14], происходит активизация липолиза. Рассматривается возможность применения Актовегина для лечения СД и метаболического синдрома [15, 16]. Одновременное назначение бета-блокатора (бисопролола) и Актовегина приводит к увеличению мозговой перфузии у больных с метаболическим синдромом. Антигипоксантное действие Актовегина связано с тем, что он способствует поглощению кис-

лорода тканями, что повышает устойчивость клеток к гипоксемии. Поступление кислорода в ткани содействует образованию маркроэргических фосфатов (АТФ, АДФ) и уменьшению энергетического клеточного дисбаланса. В результате более продуктивного поглощения кислорода сосудистой стенкой при введении Актовегина нормализуются эндотелий-зависимые реакции и снижается периферическое сосудистое сопротивление. Антиоксидантный эффект Актовегина обеспечивается наличием в составе препарата меди, активирующей супероксиддисмутазу, а также ионов магния, повышающих активность глутатионсингетазы, осуществляющей перевод глутатиона в глутамин [17]. Недавно было доказано, что Актовегин дозозависимо уменьшает выраженность вызванного гидропироксидом оксидативного стресса в культуре нейрональных клеток [M. W. Elming, личное сообщение]. Проведено большое число исследований по оценке эффективности Актовегина при ДПН [19, 20, 21], что предопределено механизмами фармакологического действия препарата. Согласно современным данным, развитие ДПН связано с оксидантным стрессом, возникающим в результате нарушений метаболизма глюкозы,

а также слабости собственных антиоксидантных систем [3, 22]. Можно также согласиться с мнением, что «начинается диабет как болезнь обмена, а заканчивается – как сосудистая патология» [23]. Метаболические нарушения, вызывая изменение содержания в цитоплазме клеток фосфатных энергетических субстратов, приводят к развитию феномена «псевдогипоксии». Утолщение сосудистой стенки эндоневральных сосудов и изменение реологических свойств крови при СД приводят к развитию истинной гипоксии. Такое представление о метаболических и сосудистых процессах, лежащих в основе развития ДПН, делает целесообразным применение для лечения ДПН Актовегина, обладающего способностью воздействовать на процессы гипоксии и обмен глюкозы.

Актовегин способствует увеличению скорости окислительно-восстановительных процессов в клетках различных органов и тканей, уменьшает ультраструктурные и функциональные повреждения митохондрий.



В исследовании W. Jansen и E. Beck улучшение состояния больных в группе Актовегина отмечено у большинства пациентов через 8 недель после начала лечения, а оптимальный эффект достигался через 16 недель лечения [21]. Показано достоверное улучшение на фоне лечения Актовегином по сравнению с группой плацебо практически всех клинических показателей: состояние ходьбы без боли, сухожильных рефлексов, поверхностной и глубокой чувствительности ($p < 0,01$). Скорость распространения возбуждения (СРВ) достоверно ($p < 0,001$) увеличивалась в группе лечения Актовегином по сравнению с группой плацебо, пациенты чувствовали себя лучше и предъявляли меньше жалоб на нарушение психоэмоционального состояния, что коррелировало с улучшением их физического состояния.

В результате более продуктивного поглощения кислорода сосудистой стенкой при введении Актовегина нормализуются эндотелий-зависимые реакции и снижается периферическое сосудистое сопротивление.

В работе В.А. Яворской с соавт. [20] в рамках открытого исследования применяли Актовегин для лечения ДПН у 24 больных с СД 1 и 2 типов в виде ежедневных инфузий в течение 20 дней. Критериями эффективности служили клинические показатели, данные исследования периферического кровотока и результаты ЭМГ-обследования. Отмечено улучшение клинического состояния больных в виде уменьшения болевого синдрома, повышения чувствительности и сухожильных рефлексов, увеличения силы мышц. Реовазография показала улучшение кровотока в ногах, а ЭМГ-обследование – увеличение амплитуды М-ответа и СРВ при стимуляции нервов ног.

Применение Актовегина в комплексном лечении 33 больных с синдромом диабетической стопы различной степени тяжести по классификации Вагнера показало, что присоединение препарата к традиционному лечению способствовало быстрому купированию болевого синдрома и ускорению процессов грануляции и эпителизации язвенных дефектов с их заживлением [24].

В исследовании Ф.Э. Моргоевой с соавт. изучена эффективность внутривенной монотерапии Актовегином больных с СД 2 типа [12]. В группу из 30 больных, получавших Актовегин один раз в сутки в течение 3 недель (15 инфузий) внутривенно капельно в дозе 400 мг, разведенном в 200,0 мл физиологического раствора, вошли пациенты с длительностью СД не менее 10 лет в возрасте $58,94 \pm 1,29$ лет (9 мужчин и 21 женщина). Наличие ДПН устанавливалось на основании неврологического осмотра, результатов ЭМГ, количественного сенсорного и автономного тестирования. В группу включались больные, имевшие 2а и 2б стадии ДПН по классификации P. J. Dyck и уровень HbA1c не более 10%. Оценка позитивной невропатической симптоматики (неприятные ощущения больных) проводилась с помощью шкалы TSS (Total Symptom Score – общий счет симптомов невропатии) с анализом выраженности боли, жжения, онемения и парестезий. Негативная невропатическая симптоматика (неврологический дефицит) оценивали по шкале NIS LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb – счет невропатических нарушений для ног) с тестированием силы мышц, состояния рефлексов и чувствительности различной модальности. Исследование функционального состояния периферических нервов ног проводилось методом стимуляционной ЭМГ с тестированием двигательного (*n. peroneus*) и чувствительного (*n. suralis*) нервов. Количественную оценку поверхностной и глубокой чувстви-

тельности, а также автономной кардиоиннервации проводили на приборе CASE-IV (Medical Electronics, США) с определением порогов холодовой, температурной, болевой и вибрационной чувствительности. Об уровне оксидантного стресса судили по содержанию малонового диальдегида в сыворотке крови и гемолизате эритроцитов. Состояние микроциркуляции изучали в ногтевом ложе второго пальца кисти на компьютерном капилляроскопе GY-0,04 фирмы «Центр анализ веществ» (Россия). Цифровой анализ изображения позволял определить скорость кровотока, количество «сладж- феноменов», величину периваскулярного отека. Обследование больных проводилось до и после курса лечения Актовегином. До лечения в группе больных СД с ДПН было отмечено достоверное повышение уровня перекисного окисления липидов в плазме и мембранах эритроцитов по сравнению с группой из 15 здоровых добровольцев того же возраста, что свидетельствовало о выраженности оксидантного стресса. Лечение Актовегином привело к снижению уровня малонового диальдегида в плазме и мембранах эритроцитов с его нормализацией. Таким образом, Актовегин оказывал несомненный антиоксидантный эффект, действуя на патогенетические механизмы развития ДПН. Состояние реологических свойств крови оценивали методом компьютерной капилляроскопии до и после лечения Актовегином. После лечения Актовегином отмечено достоверное улучшение основных характеристик капиллярного кровотока, причем отражающих не только реологические свойства крови, но и состояние проницаемости стенки капилляра.

Выраженность позитивной невропатической симптоматики до лечения по шкале TSS была значительной (7,79 баллов). После лечения отмечено достоверное уменьшение как суммы баллов по шкале TSS, так и бал-



Универсальный антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**
1000-2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**
400-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания



Таблица 1. Изменения ключевых показателей к концу исследования

Показатель	Актовегин (n = 276)	Плацебо (n = 280)	Разница (95% доверительный интервал)	P
Оценка по шкале TSS	-5,5 ± 2,6	-4,7 ± 2,9	-0,86 (-1,22, -0,50)	< 0,0001
Стреляющая боль	-1,2 ± 1,2	-1,0 ± 1,2	-0,20 (-0,32, -0,08)	0,0015
Жгучая боль	-1,5 ± 1,1	-1,3 ± 1,2	-0,26 (-0,38, -0,14)	< 0,0001
Парестезия	-1,3 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,21 (-0,33, -0,09)	0,0007
Онемение	-1,4 ± 1,1	-1,2 ± 1,1	-0,24 (-0,38, -0,10)	0,0010
Порог вибрационной чувствительности	-3,6 ± 4,5	-2,9 ± 4,7	-5% (-9%, -1%)	0,017
Сенсорная функция по шкале NISLL	-2,1 ± 2,1	-1,7 ± 2,1	-0,38 (-0,64, -0,12)	0,0045
Психическое здоровье по опроснику SF-36	5,5 ± 10,6	3,8 ± 10,1	1,53 (0,17, 2,88)	0,027

После лечения Актовегином отмечено достоверное улучшение основных характеристик капиллярного кровотока, причем отражающих не только реологические свойства крови, но и состояние проницаемости стенки капилляра.

лов каждого из сенсорных симптомов в отдельности ($p < 0,001$). Уменьшение выраженности болезненных ощущений у больных после лечения Актовегином не было связано с психоэмоциональными нарушениями, так как не было отмечено динамики выраженности депрессии и тревожности после лечения. До начала лечения выраженность негативной невропатической симптоматики была незначительной (сумма баллов по шкале NISLL – 2,27 баллов), причем в основном выявлялись нарушения чувствительно-

сти и рефлексов. После лечения Актовегином отмечено достоверное уменьшение выраженности неврологического дефицита ($p < 0,05$), но не отдельных групп симптомов (сила мышц, рефлексы, чувствительность). При исследовании функционального состояния чувствительного нерва выявлено достоверное увеличение амплитуды сенсорного ответа ($3,87 \pm 2,43$ мкВ до лечения и $6,19 \pm 3,16$ мкВ после лечения, $p < 0,05$). Исследование порогов температурной и болевой чувствительности методом количественного сенсорного тестирования показало, что после лечения Актовегином происходит уменьшение порогов чувствительности, связанной с состоянием тонких нервных волокон ($p < 0,05$). Вариабельность сердечного ритма по данным исследования R-R интервалов в покое и при пробе с глубоким дыханием достоверно не изменилась после лечения Актовегином, хотя отмечена тенденция к ее нормализации. Проведенное исследование показало, что лечение Актовегином, уменьшая выраженность оксидативного стресса и улучшая состояние системы микроциркуляции, приводит у больных СД 2 типа к регрессу клинических проявлений ДПН (позитивной и негативной невропатической симптоматики), что подтверждается улучшением объективных показателей функционального состояния периферических нервов (ЭМГ и количественное сенсорное тестирование).

В 2009 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования лечения больных СД 2 типа с ДПН [25]. Основными критериями эффективности Актовегина и плацебо в этом исследовании были положительная невропатическая симптоматика, которая оценивалась по шкале TSS, и порог вибрационной чувствительности, который тестировался в нескольких точках на ногах (лодыжка, паль-

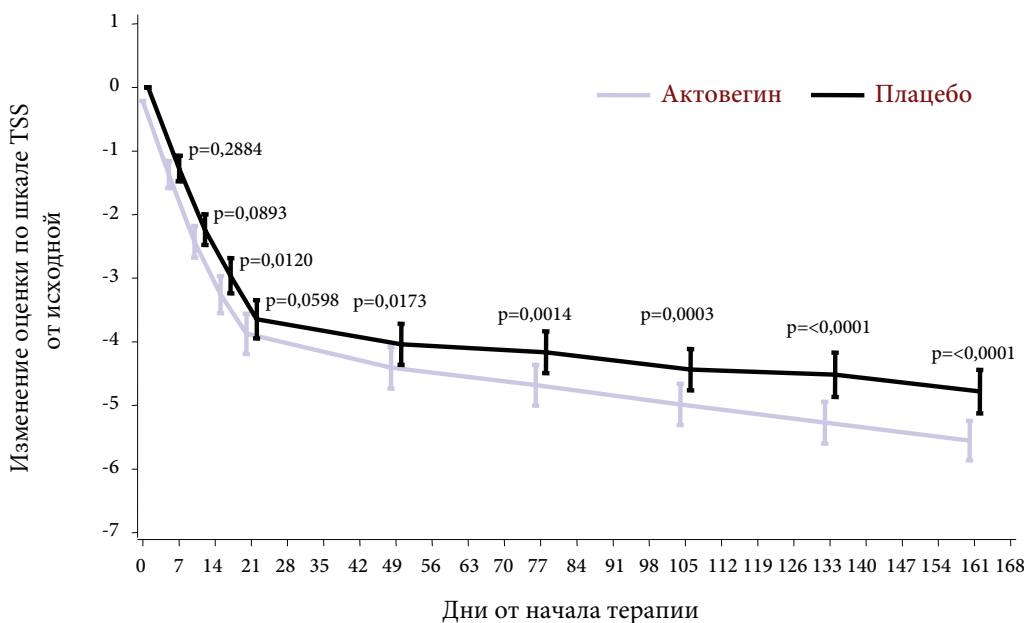


Рис. 2. Post-hoc анализ изменения оценки по шкале TSS по сравнению с исходной



цы стопы) с помощью биотензиометра. Вторичными критериями эффективности служили отдельные показатели шкалы TSS, шкала NISLL и показатели качества жизни (краткая шкала – SF-36). Основные полученные в исследовании результаты представлены в табл. 1. Наилучшие результаты отмечены в отношении позитивной невропатической симптоматики, причем улучшение отмечалось как по суммарной оценке всех симптомов, так и в отношении каждого конкретного симптома (табл. 1, рис. 2). Выявлено достоверное уменьшение сенсорного неврологического дефицита, в отношении изменения рефлексов и силы мышц отмечена положительная тенденция к улучшению, не достигающая степени достоверности. Возможно, это связано с тем, что рефлексы и особенно сила мышц были изменены у относительно небольшого числа больных. Объективные показатели состояния проприоцептивных нервных волокон определялись с помощью оценки порогов вибрационной чувствительности. Уменьшение порога вибрационной чувствительности было достоверным при использовании Актовегина по сравнению с плацебо (рис. 3). В течение всего исследования проводилось определение уровня глюкозы натощак и показателя 2-месячной компенсации СД (HbA1c). Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффективность Актовегина связана с действием препарата, а не с изменением контроля СД (рис. 4). В исследовании не было отмечено значимых побочных явлений. Данное исследование, проведенное в рамках Good Clinical Practice, положительно ответило на вопрос об эффективности лечения и безопасности применения Актовегина при ДПН. Были сделаны выводы, что последовательная внутривенная, а затем пероральная терапия препаратом в течение 160 дней улучшила симптомы невропатии, снизила порог вибрационной чувстви-

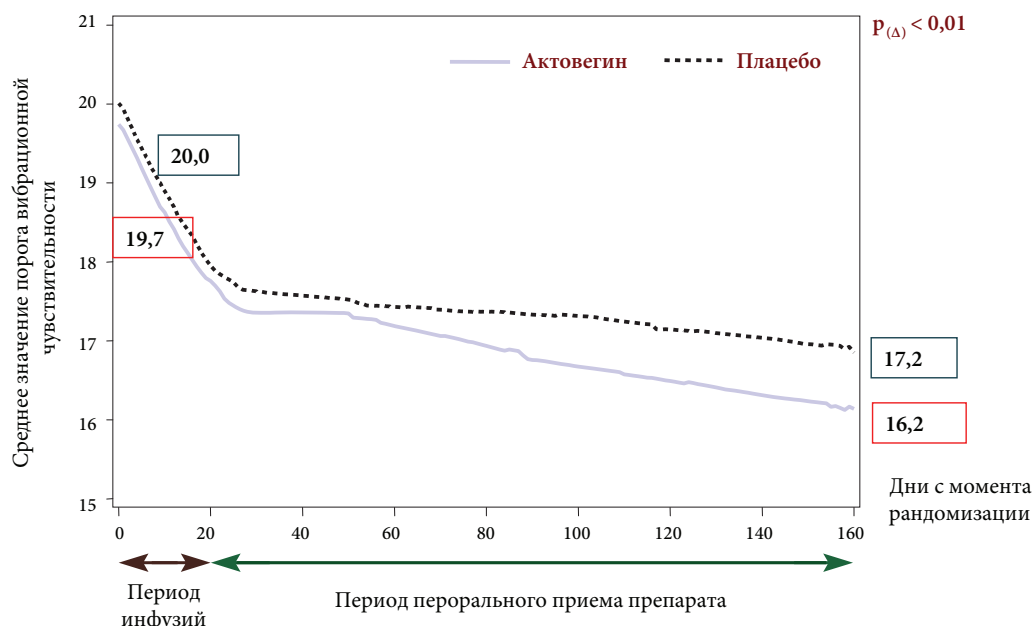


Рис. 3. Профили среднего порога вибрационной чувствительности в период терапии

тельности и улучшила сенсорную функцию у пациентов с СД 2 типа и ДПН. Показано значимое улучшение качества жизни (по шкале психического здоровья) в группе Актовегина по сравнению с плацебо. Отмечено, что группы пациентов, получавших Актовегин и плацебо, имели сравнимый профиль безопасности. Американский фармкомитет (Food and Drug Administration) разработал определенные критерии для лекарственных средств, соответствия которым они могут быть зарегистрированы как препараты для лечения ДПН: действие на патогенетические механизмы; уменьшение симптомов невропатии; улучшение функции нерва; отсутствие значительных побочных эффектов; уменьшение риска гибели нервных волокон. Проведенные исследования позволяют считать, что Актовегин соответствует большинству из этих критериев и может быть использован для лечения ДПН. Сегодня Актовегин повсеместно используется для лечения сосудистых заболеваний головного мозга и когнитивных нарушений различной степени выраженности [26]. В исследовании эффективности влияния Актовегина на ког-

нитивные функции у лиц пожилого и старческого возраста отмечено, что уже через 2 недели после начала терапии отмечалось статистически достоверное улучшение памяти, внимания и мышления. Клиническое улучшение состояния когнитивных функций по данным нейропсихологического тестирования сопровождалось нормализацией электроэнцефалограммы и увеличением амплитуды вызванного когнитивного потенциала P300, причем даже разовое введение препарата приводит

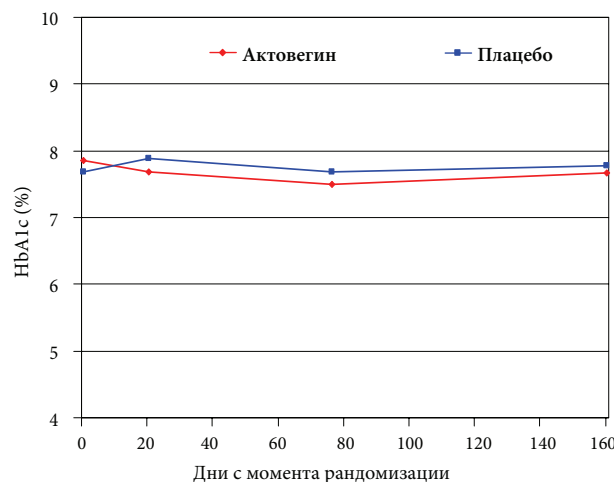


Рис. 4. Уровень гликированного гемоглобина в период лечения



Курс инфузионной терапии Актовегином приводит к более выраженному и быстро наступающему улучшению состояния больных с когнитивными нарушениями, поэтому рекомендуется начинать лечение с парентеральной формы препарата, а затем переходить на прием таблеток.

ло к улучшению электрофизиологических показателей функции головного мозга [27, 28]. В нескольких двойных слепых плацебоконтролируемых и рандомизированных исследованиях проверялась эффективность Актовегина при легкой или умеренной деменции, препарат назначался перорально или парентерально. У пациентов после перорального приема Актовегина в дозе 2 таблетки 3 раза в день в течение 8 недель достоверно возрастала скорость психических процессов [29]. Исследование на 120 пациентах с цереброваскулярной недостаточностью и когнитивным дефицитом показало, что при длительной терапии дисциркуляторной энцефалопатии с синдромом когнитивных нарушений предпочтение следует отдавать пероральному приему Актовегина [30]. При парентеральном введении Актове-

гина у этой группы больных показано улучшение когнитивных функций, в первую очередь памяти и внимания, уменьшение выраженности аффективных нарушений и улучшение социальной адаптации. Особо следует отметить, что эффективность препарата возрастала при увеличении времени курса инфузионной терапии, причем не только при сосудистой деменции, но и при болезни Альцгеймера [31, 32]. Курс инфузионной терапии Актовегином приводит к более выраженному и быстро наступающему улучшению состояния больных с когнитивными нарушениями, поэтому лечение рекомендуется начинать с парентеральной формы препарата, а затем переходить на прием таблеток [33]. Представляет большой интерес возможность использования Актовегина, учитывая его влияние на утилизацию глюкозы, у больных СД 2 типа с диабетической энцефалопатией для лечения когнитивных нарушений. При исследовании 60 больных СД 2 типа, имевших когнитивные нарушения различной степени выраженности, внутривенное введение 400 мг в течение 3 недель привело к улучшению суммы баллов по шкале MMSE ($25,50 \pm 2,52$ балла до лечения и $26,47 \pm 2,50$ балла после лечения, $p < 0,05$), причем в наибольшей степени улучшалась память [19]. Улучшение когнитив-

ных функций не сопровождалось достоверным уменьшением депрессии и тревожности, а также изменениями церебральной гемодинамики по данным дуплексного сканирования. Таким образом, можно предполагать, что клиническая эффективность Актовегина у больных СД 2 типа с когнитивными нарушениями обусловлена улучшением, в первую очередь, церебрального метаболизма. Представляет большой интерес исследование В.В. Захарова и В.Б. Сосиной, которые использовали Актовегин для лечения умеренных когнитивных нарушений у 60 больных с СД 2 типа. Актовегин назначался перорально в дозе 1200 мг в сутки в течение 3 месяцев. Всем больным дважды проводили нейропсихологическое исследование с широким набором тестов и использованием качественной и количественной оценки результатов. Показано, что препарат в этой дозе хорошо переносился больными пожилого возраста и приводил к улучшению когнитивных функций преимущественно в сферах внимания и регуляции произвольной деятельности [34]. Таким образом, анализ данных литературы и собственных результатов позволяет сделать заключение о целесообразности применения препарата Актовегин для лечения неврологических осложнений СД (ДПН и диабетическая энцефалопатия).*

Литература →
С. 110



Литература

- вы применения Берлитиона для лечения алкогольной полиневропатии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2004. № 104 (2). С. 33–37.
17. *Gedlicka C., Kornek G.V., Schmid K., Scheithauer W.* Amelioration of docetaxel/cisplatin induced polyneuropathy by alpha-lipoic acid. // *Annals of Oncology*. 2003. Vol. 14. P. 339–340.
18. *Аль-Замиль М.Х., Брежнева Е.В.* Применение препаратов альфа-липоевой кислоты в лечении диабетической нейропатии // *Неврология и психиатрия*. 2008. Vol. 2. P. 28–30.
19. *Аметов А.С., Мамедова И.Н.* Клиническая фармакологическая терапия. 2003. № 12 (2). С. 74–80.
20. *Щеплев П.А., Кузнецкий Ю.Я.* Опыт применения препарата Берлитион в коррекции эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа. *Андрология и генитальная хирургия*. 2004. № 3. С. 40–42.

И.А. СТРОКОВ, К.И. СТРОКОВ, А.С. АМЕТОВ

Актовегин в лечении неврологических осложнений сахарного диабета

1. *Прихожан В.М.* Поражение нервной системы при сахарном диабете. М.: Медицина, 1981. 220 с.
2. *Dyck P.J., Thomas P.K.* Diabetic neuropathy, 2nd ed., Philadelphia: W.B. Saunders. 1999. P. 481–503.
3. *Brownlee M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // *Nature*. 2001. Vol. 414. P. 813–820.
4. *Reaven G., Thompson L., Nahum D. et al.* Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients // *Diabetes Care*. 1990. Vol. 13. P. 16–21.
5. *Sima A.A., Kamiya H., Li Z.G.* Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 490. P. 187–197.
6. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122. P. 561–568.
7. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 977–986.
8. *Ziegler D. et al.* альфа-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. Vol. 107 P. 421–430.
9. *Ziegler D., Tritschler H.-J., Строков И.А., Аметов А.С.* Лечение диабетической полиневропатии тиоктовой кислотой (обзор литературы) // *Фарматека*. 2008. №17. С. 28–35.
10. *Строков И.А., Строков К.И., Албекова Ж.С.* Тиамин и бенфотиамин в лечении поздних осложнений сахарного диабета // *Доктор.Ру*. 2009. № 6. С. 14–18.
11. *Buchmayer F., Pleiner J., Elminger M.W. et al.* Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades // *Wien Med. Wochenschr.* 2011. Vol. 161 (3–4). P. 80–88.
12. *Моргоева Ф.Э., Аметов А., Строков И.А.* Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина // *Русс. мед. журн.* 2005. № 6. С. 302–304.
13. *Bachmann W., Forster H., Mehnert H.* Experimental studies in animals on the effect of protein-free blood extract on the metabolism of glucose // *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*. 1968. Vol. 18. P. 1023–27.
14. *Jacob S., Dietze G.J., Machicao F. et al.* Improvement of glucose metabolism in patients with type II diabetes after treatment with hemodialysate // *Arzneimittelforschung*. 1996. № 3. P. 269–272.
15. *Сыч Ю.П., Зилов А.В.* Возможности применения Актовегина в лечении сахарного диабета // *Проблемы эндокринологии*. 2003. №3. С. 51–53.
16. *Шишкова В.Н.* Перспективы применения препарата Актовегин у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом. Современные представления о нарушениях углеводного обмена // *РМЖ*. 2007. № 27. С. 2066–70.
17. *Нордвик Б.* Механизм действия и клиническое применение препарата актовегин // *Актовегин. Новые аспекты клинического применения*. М., 2002. С. 18–24.
18. *Maillo L.* Anaphylactic shock with multiorgan failure in a cyclist after intravenous administration of Actovegin // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. P. 407.
19. *Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др.* Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином // *Русс. мед. журн.* 2006. №9. С. 698–703.
20. *Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н. и др.* Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полинейропатии // *Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии*. М., 2005. С. 27–30.
21. *Jansen W., Beck E.* Лечение диабетической полинейропатии. Контролируемое двойное слепое исследование // *Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии*. М., 2005. С. 11–20.
22. *Figueroa-Romero C., Sadidi M., Feldman E.L.* Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2008. Vol. 9. P. 301–314.
23. *Ефимов А.С.* Диабетические ангиопатии // М.: Медицина, 1989.
24. *Оболенский В.Н.* Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы // *Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии*. М., 2005. С. 39–46.
25. *Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al.* Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32 (8). P. 1479–84.
26. *Шмырев В.И., Остроумова О.Д., Боброва Т.А.* Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции // *Русс. мед. журн.* 2003. № 4. С. 216–220.
27. *Saletu B., Grunberger J., Linzmayer L. et al.* 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 // *Neurophychobiol.* 1990/1991. Vol. 24. P.135–148.
28. *Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B. et al.* Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative Actovegin in age-associated memory impairment // *Neurophychobiol.* 1990/1991. Vol. 24. P.49–56.
29. *Oswald W.D., Steger W., Oswald B. et al.* Die Verbesserung fluider kognitiver Leistungen als Indikator fur die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine placebokontrollierte Doppelblind-Studie mit Actovegin // *Z. Gerontopsychol.-psychiatrie*. 1991. Vol. 4. P. 209–220.
30. *Янсен В., Брукнер Г.В.* Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебоконтролируемое исследование) // *Русс. мед. журн.* 2002. № 12–13. С. 543–546.
31. *Каммерер С.* Раннее начало терапии у пациентов с деменцией // *Русс. мед. журн.* 2003. № 10. С. 583–585.
32. *Kinzler E., Lehmann E., Groth J. et al.* Actovegin in der Behandlung geriatrischer Patienten mit hirnanorganischem psychosyndrom // *Munch. Med. Wochenschr.* 1988. Vol. 130 P. 644–646.
33. *Куниц Г., Шуман Г.* Использование Актовегина при умеренно выраженной деменции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования // *Неврологический журнал*. 2004. № 1. С. 40–44.
34. *Захаров В.В., Сосина В.Б.* Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // *Неврологический журнал*. 2008. № 5. С. 39–43.