

Эффективность Актовегина при лечении заболеваний центральной и периферической нервной системы

Л.М. Борискина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Лидия Михайловна Борискина Boriskina.lidiya@gmail.com

Стимулятор регенерации тканей Актовегин применяется при многих заболеваниях, связанных с нарушением кровообращения. Препарат назначается пациентам с неврологической, эндокринологической, кардиологической и даже офтальмологической патологией. Эффективность Актовегина отмечена при метаболических и сосудистых нарушениях функции головного мозга. Препарат также улучшает трофику тканей при травмах, ожогах и язвах разной этиологии, предупреждает развитие последствий при периферических сосудистых нарушениях. Актовегин активно используется у пациентов с длительно текущим сахарным диабетом для профилактики и лечения таких осложнений, как сосудистая деменция и периферическая полинейропатия. Механизмы действия препарата связаны со снижением выраженности действия патологических факторов, а также с восстановлением антиоксидантной активности в клетках.

Ключевые слова: Актовегин, сахарный диабет, гипергликемия, периферическая диабетическая полинейропатия, сенсорная нейропатия, метаболическая нейропатия, сосудистая деменция, нейропротекция, трофическая функция

DOI: 10.17 650/2222-8721-2015-5-2-25-31

Efficacy of Actovegin in the treatment of the central and the peripheral nervous system

L.M. Boriskina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8 bldg. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

The stimulator of tissue regeneration Actovegin is used in many diseases associated with blood circulation. It's given to patients with neurological, endocrinological, cardiac and even ophthalmic diseases. Its efficacy is observed in disorders of the brain with the metabolic and vascular nature. It improves the trophism of tissues with injuries, burns and ulcers of the different etiology. It prevents the development of adverse effects as a result of peripheral vascular disorders. Actovegin has received the active application in patients with the long-standing diabetes as a prevention and the treatment of complications, particularly the vascular dementia and the diabetic distal polyneuropathy. The basis for these diseases is the hypoxic nature of the tissue damage. It's mechanisms direct to the reduction of the influence pathological factors and the recovery of the antioxidant activity of cells.

Key words: Actovegin, diabetes mellitus, hyperglycemia, distal diabetic polyneuropathy, sensory neuropathy, metabolic neuropathy, vascular dementia, neuroprotection, trophic function

Сахарный диабет (СД) стоит на 3-м месте среди причин инвалидизации населения после сердечно-сосудистых заболеваний и онкологических болезней. Хроническая гипергликемия является главной причиной сосудистых осложнений, приводя к повышению образования конечных продуктов гликирования и провоцируя рост уровня свободных радикалов [1]. Эти реакции приводят к сосудистым изменениям и нарушению трофики как клеток головного мозга, так и периферических нервных волокон. Нарушается оптимальная среда для адаптации нейронов к новым функциональным условиям — повышается риск и частота повреждения мозговой ткани. Развитие осложнений негативно влияет на течение заболевания, затрудняет обучение больных приемам и методам самоконтроля, а также снижает их способность следовать рекомендациям врача и соблюдать назначения.

При длительном течении СД развиваются изменения как со стороны периферических нервов, так и со стороны центральной нервной системы. Диабетическая полинейропатия (ДПН) развивается у каждого 3-го пациента с СД. Дистальная диабетическая сенсорная полинейропатия выявляется клинически у 30 % пациентов, обследованных в стационаре, и в 20 % случаев в общей популяции больных СД [2, 3]. ДПН на фоне хронической гипергликемии связана с патофизиологическими процессами: оксидативным стрессом, активацией полиолового пути, дислипидемией, накоплением конечных продуктов гликирования [4]. К нарушениям чувствительности присоединяется нейропатическая боль, причем риск возникновения болевого синдрома значительно выше при СД 2-го типа [5, 6]. Болевой синдром разной степени интенсивности у пациентов развивается в 13–34 % случаев и су-

щественно ухудшает качество жизни вместе с сенсорными нарушениями и язвенными поражениями кожи [7]. Многолетний анамнез болевого синдрома, особенно при постоянном характере боли, служит причиной инвалидизации, а прогрессирующее снижение порога вибрационной чувствительности ассоциировано с повышенным риском развития нейрогенных трофических язв нижних конечностей.

Поражение центральной нервной системы (метаболическая энцефалопатия) при СД характеризуется неспецифическими когнитивными расстройствами. Длительная гипергликемия обуславливает развитие сосудистых осложнений при СД и является одной из причин патогенетических изменений в головном мозге [8, 9]. Патоморфологические изменения у пациентов с СД характеризуются ангиопатией сосудов головного мозга, дегенеративными и псевдокальцинозными изменениями, атрофией зубчатого ядра, фиброзом мозговых оболочек, а также демиелинизирующими изменениями черепных нервов [10]. Когнитивные нарушения при СД 2-го типа обусловлены гипергликемией, а также микро- и макрососудистыми и иными нарушениями [11]. Высокий уровень гликемии и HbA1c ассоциированы с нарушениями высших корковых функций при СД 1-го и 2-го типа [12]. Повышенный риск когнитивных нарушений, сосудистой деменции и нейродегенеративных нарушений (выше на 57–114 % относительно не страдающих СД) доказан в ряде продолжительных исследований [13, 14]. Исследование The Honolulu-Asia Aging Study подтвердило связь СД, сосудистых и нейродегенеративных изменений в головном мозге, подтверждаемых магнитно-резонансной томографией [15]. В исследовании с 30-летним наблюдением за 1892 пациентами с СД также обнаружен достоверный повышенный риск когнитивных нарушений [16]. Рассматривая СД как модель возможной метаболической деменции, отметим роль инсулинорезистентности в формировании не только сосудистого, но и нейродегенеративного поражения головного мозга, в частности болезни Альцгеймера. Инсулин воздействует на отделы головного мозга с инсулиночувствительными рецепторами, такие как височные доли. Последние ассоциированы с процессами формирования памяти. Также инсулин выполняет не только медиаторную функцию в реализации когнитивных функций, но и участвует в метаболизме β -амилоида и ряда белков, входящих в основу нейрофибриллярных образований [17]. Отмечено, что риск когнитивных нарушений у больных СД 2-го типа не зависел от выбранной популяции и был одинаково выше в странах Западной Европы, Японии и США [18–20]. Микрососудистые изменения головного мозга при СД по сравнению с контрольной группой показаны при нейровизуализации с контрастом [21], причем наличие когнитивных нарушений совпадает с поражением артерий мелкого калибра (100–400 мкм)

[22]. Клинически диабетическая энцефалопатия проявляется когнитивными расстройствами, включающими нарушение социально значимых функций головного мозга: памяти, восприятия и обработки информации, речи, возможности приобретения и использования разных двигательных навыков, решения интеллектуальных задач [9]. По данным исследования, в США распространенность когнитивных нарушений при СД 2-го типа составляет 20 % у мужчин и 18 % у женщин 60 лет и старше [23].

Одной из основных задач ведения пациента с СД является предотвращение осложнений, значительно ухудшающих качество жизни больных, и в первую очередь профилактика гипергликемии. Симптоматическое лечение улучшает состояние пациентов на непродолжительный срок. С учетом многофакторного характера нарушений, определяющего возникновение и развитие поражений центральной и периферической нервной системы при диабете, в терапии следует применять фармакологические препараты, имеющие различные точки приложения и влияющие на множественные патогенетические механизмы.

Одним из основных препаратов, рекомендованных для лечения неврологических осложнений СД, является Актовегин. Актовегин представляет собой депротенинизированный ультрафильтрат крови телят, включающий более 200 биологических субстанций, большая часть которых представлена соединениями с низким молекулярным весом, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, гексозы, эйкозаноиды, лактат, сукцинат, холин, витамины, аденозинмонофосфат и инозитолфосфолипосахариды. Небольшой процент приходится на ацилкарнитины, фосфолипиды, свободные жирные кислоты и оксистеролы; в еще меньшей концентрации представлены простагландины, окисленные полиненасыщенные жирные кислоты и желчные кислоты. Препарат обладает нейропротективным действием, позволяющим клеткам головного мозга и периферических нервов адаптироваться в условиях гипергликемии и оксидативного стресса. Показано, что Актовегин увеличивает общее число синаптических связей, подавляет апоптоз и улучшает показатели скорости распространения возбуждения по сенсорным волокнам, значительно улучшая качество жизни пациентов [3].

Таким образом, Актовегин является биологическим препаратом, состоящим из молекул, которые содержатся в физиологических условиях, следовательно, фармакокинетические и фармакодинамические исследования, направленные на определение активных молекул, не представляются возможными. Несмотря на это, экспериментальные данные подтверждают, что Актовегин имеет набор биоактивных компонентов, которые позволяют влиять на многие внутриклеточные процессы и специфические пути метаболизма клетки [24]. Такое действие препарата

особенно важно в терапии осложнений длительной гипергликемии.

Вышеописанные механизмы, обеспечивающие нейропротективное и метаболическое действие препарата, определяют его эффективность при различных заболеваниях и состояниях и являются основанием для использования Актовегина у пациентов с СД с целью профилактики и улучшения когнитивных способностей, так же как это наблюдается и у пациентов с поражением сосудов головного мозга, не страдающих СД.

Зависимость эффективности препарата от назначенной дозы Актовегина изучена у 120 больных СД с цереброваскулярной недостаточностью [25]. Участники 3 групп получали Актовегин форте 3 драже 3 раза в сутки ($n = 40$), Актовегин форте 2 драже 3 раза в сутки ($n = 40$) и плацебо ($n = 40$). Длительность приема составила 12 нед. Для оценки результата применяли тест с мозаикой, который считается особенно сложным для пациентов со снижением интеллекта. По итогам исследования в группе, получавшей по 3 драже Актовегина, результаты теста показали четкую тенденцию улучшения показателей по сравнению с лицами, получавшими по 2 драже, однако различия были ниже статистической значимости. А по окончании 3 мес терапии Актовегином форте 92 % пациентов продемонстрировали улучшение [25].

Показано, что Актовегин достоверно увеличивает скорость когнитивных процессов по сравнению с плацебо у больных с синдромом органического поражения головного мозга легкой и средней тяжести [26]. Пациенты принимали 400 мг Актовегина форте 3 раза в сутки ($n = 68$) и плацебо ($n = 60$) в течение 8 нед. Более положительную динамику наблюдали в 1-й группе по сравнению со 2-й — 67,7 и 48,3 % соответственно ($p = 0,046$).

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании оценивали влияние Актовегина на компонент Р300 при анализе вызванных зрительных потенциалов у 18 пациентов с возрастными расстройствами памяти [27]. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие по 250 мл 20 % раствора Актовегина и получавшие по 250 мл плацебо в течение 2 нед. Результаты электроэнцефалографии с картированием головного мозга показали, что Актовегин в отличие от плацебо оказывает значительное положительное влияние на функцию головного мозга человека, что приводит к снижению δ - и θ -активности, усилению смежной с α - медленной β -активности, а также снижению быстрой β -активности.

В.В. Захаров и соавт. изучали терапевтическое действие Актовегина на когнитивные функции у пациентов с СД 2-го типа, разделенных на 2 подгруппы: с наличием сопутствующей артериальной гипертонии, признаков ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов сонных артерий и без вышеперечисленных патологий [28]. После 3-месячного

курса терапии оказалось, что наибольшая динамика показателей концентрации внимания, объема кратковременной памяти, зрительно-моторной координации и регуляции психической деятельности отмечалась в группе пациентов, у которых диабет сочетался с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. С учетом того, что в основе когнитивных нарушений у этой категории пациентов наряду с другими факторами лежит тканевая гипоксия, связанная с микро- и макрососудистым повреждением, можно предположить, что Актовегин за счет улучшения параметров микроциркуляторного русла оказывает дополнительный положительный эффект при сосудистых когнитивных расстройствах, сопровождаемых поражением сосудов малого калибра.

В настоящее время завершено крупное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование АРТЕМИДА, в котором изучалась эффективность 6-месячной терапии препаратом Актовегин у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, имеющих когнитивные нарушения. Результаты исследования будут обнародованы в ближайшее время и могут быть интересны в отношении современной доказательной базы эффективности препарата в лечении когнитивных нарушений, являющихся следствием сосудистой патологии головного мозга.

Нейропротекторные эффекты Актовегина изучены в экспериментальной модели глобальной преходящей ишемии мозга у крыс [29]. У 40 крыс линии Sprague Dawley выполнили окклюзию 4 сосудов для индукции глобальной преходящей ишемии мозга с последующим введением физиологического раствора или Актовегина. Имитация указанного вмешательства была проведена 15 крысам. Актовегин (200 мг/кг) или физиологический раствор применяли спустя 6 ч после окклюзии сонной артерии и затем ежедневно вплоть до 40-х суток. Обучаемость и память у животных оценивали с помощью теста водного лабиринта Морриса в течение двух разных 5-дневных периодов; также проводили тестирование силы захвата лапы крысы для выявления потенциальных ухудшений моторики. Мозг крыс изымали для гистологического анализа на 68-е сутки. По сравнению с контрольной группой у крыс, получавших Актовегин, показано меньшее время до достижения скрытой платформы во 2-м исследовании обучаемости по данным теста водного лабиринта ($46,82 \pm 6,18$ в сравнении с $27,64 \pm 4,53$ с, $p < 0,05$; $38,3 \pm 8,23$ в сравнении с $13,37 \pm 2,73$ с, $p < 0,01$, для 1-го и 2-го 5-дневного периода теста соответственно) (рис. 1). Кроме того, крысы, получавшие Актовегин, при оценке прочности следа памяти проводили больше времени в зоне платформы, чем крысы, получавшие физиологический раствор ($p < 0,05$). Не выявлено различий в силе захвата лап крыс. Гистологический анализ ткани мозга продемонстрировал большую выживаемость клеток в СА-1 области гиппо-

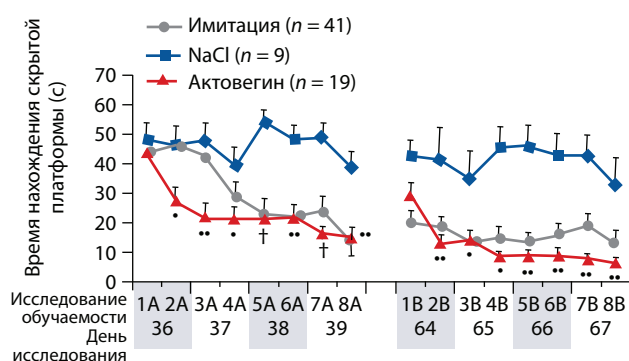


Рис. 1. Оценка обучаемости при помощи теста водного лабиринта Морриса (дни 36–39 и 64–67 после окклюзии общей сонной артерии). Данные на графике отражают среднее значение \pm стандартную погрешность метода подсчета (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, Актовегин по сравнению с NaCl) [25]

кампа после лечения Актовегином (левое полушарие — 166 ± 50 в сравнении с 332 ± 27 клеток, $p < 0,05$; правое полушарие — 170 ± 45 в сравнении с 307 ± 28 клеток, $p < 0,05$, у крыс, получавших физиологический раствор и Актовегин соответственно). У крыс Актовегин улучшает пространственное обучение и память после церебральной ишемии, что может быть связано с нейропротекцией СА-1 области гиппокампа [29].

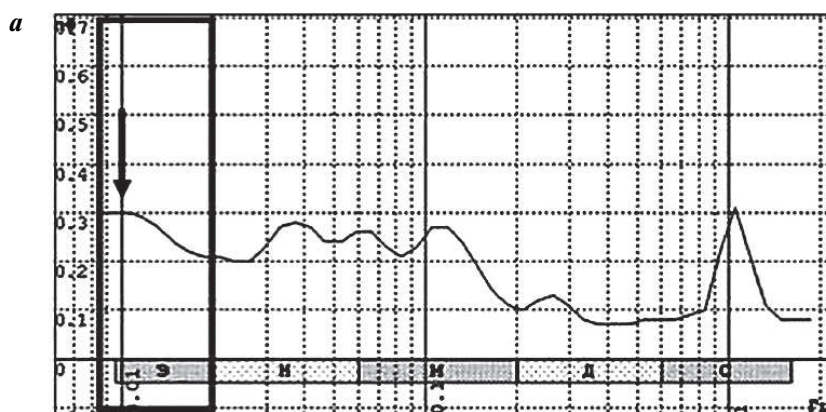
Помимо этого было показано, что Актовегин улучшает микроциркуляцию в тканях, положительно воздействуя на эндотелий сосудов. Так, вазомоторная и метаболическая функции микрососудистого эндотелия кожи исследованы у здоровых добровольцев в процессе острого фармакологического теста с Актовегином [30]. При помощи метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с вейвлет-анализом осцилляций микрокровотока оценивали реакции микрососудистого эндотелия в коже предплечья у 24 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте 18–26 лет ($21,9 \pm 2,7$ года), которым после исходной ЛДФ на правом предплечье выполняли внутривенное введение препарата Актовегин в левую кубитальную вену. Через 2 ч после окончания инфузии проводили повторное исследование микроциркуляторного кровотока. У 5 испытуемых по аналогичной схеме выполнили исследование с инфузией физиологического раствора. В результате инфузии Актовегина отмечалось увеличение максимальных значений амплитуды эндотелиального ритма (на частоте 0,01 Гц) на 76 % ($p < 0,001$) и увеличение функционального вклада микрососудистого эндотелия в общий уровень тканевой перфузии на 79 % ($p < 0,001$) (рис. 2). При контрольном исследовании с введением физиологического раствора получено снижение данных показателей на 52 и 54 % соответственно (рис. 3). Под влиянием Актовегина отмечается также значимое увеличение амплитуды миогенного ритма (снижение тонуса) на 35 % ($p < 0,05$) и соответствующее умеренное снижение диастолического артериального давления на 3 мм рт. ст. ($p = 0,076$), что, вероятнее всего,

обусловлено повышением выработки эндотелием оксида азота. Осцилляции микрокровотока на частоте 0,01 Гц отражают не только вазомоторную, но и обменную функции микрососудистого эндотелия. Таким образом, препарат улучшает утилизацию тканями кислорода и глюкозы и способствует увеличению продукции оксида азота со снижением тонуса гладкомышечных клеток микрососудов [30].

При изучении влияния на периферические нервы в небольшом исследовании показано, что Актовегин улучшает проводящую функцию нервных волокон, уменьшает проявления аллодинии и приводит к субъективному улучшению самочувствия после 24 нед применения у пациентов с ДПН [31].

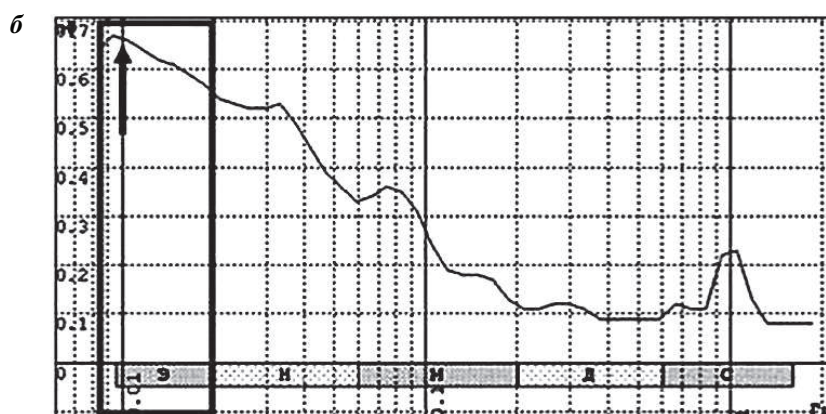
В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании проведена оценка эффективности и безопасности Актовегина в ходе лечения 567 пациентов с СД 2-го типа [32]. Участники получали 20 внутривенных инфузий по 2000 мг/сут ($n = 281$) или плацебо ($n = 286$), а затем продолжали пероральный прием препарата (1800 мг/сут) или плацебо (3 таблетки в день) в течение 140 дней. Для оценки результатов использовались общая шкала неврологических симптомов (TSS) и порог вибрационной чувствительности (VPT). Отмечены достоверное улучшение при оценке состояния по TSS, снижение VPT на 3 % и улучшение сенсорной функции на фоне приема Актовегина по сравнению с группой плацебо. По шкале психического здоровья выявлено значимое улучшение качества жизни у лиц, получавших препарат.

Отмечен положительный эффект Актовегина у пациентов с нейроишемическим болевым синдромом в нижних конечностях при СД. В рандомизированном открытом сравнительном 8-недельном исследовании 26 пациентов с СД 1-го и 2-го типов с нейроишемической формой поражения нижних конечностей исследована эффективность Актовегина [33]. Участники 1-й группы получали Актовегин: 14 дней внутривенные капельные инфузии по 2000 мг/сут с последующим пероральным приемом 1200 мг/сут в течение 6 нед. Пациенты 2-й группы принимали сулодексид: 14 дней 1200 ЛЕ/сут внутривенно капельно и 1000 ЛЕ перорально 6 нед. Критериями оценки эффективности препаратов служили клинические характеристики полиневропатии (сухожильные рефлексы, поверхностная и глубокая чувствительность, интенсивность болевого синдрома) и скорость проведения при электромиографическом исследовании периферических нервов, также оценивалось время ходьбы без возникновения боли. В обеих группах увеличилось время безболевого ходьбы (PWT) при проведении тредмил-теста после окончания периода инфузий. Абсолютные значения прироста PWT составили в среднем $378 \pm 43,8$ с в группе сулодексида и $435 \pm 53,2$ с в группе Актовегина. По величине относительного прироста PWT эффект



Пациент
Дата 18.09.2009
Область правое предплечье исходно

Диапазон частот, Гц	Э 0,0095...0,02	И 0,02...0,06	Н 0,06...0,2	Д 0,2...0,6	С 0,6...1,6
F_{\max}	0,010	0,037	0,105	0,264	1,049
A_{\max}	0,300	0,280	0,270	0,130	0,310
$A_{\max}/3\alpha \times 100 \%$	16,678	15,566	15,010	7,227	17,234
$A_{\max}/M \times 100 \%$	5,712	5,332	5,141	2,475	5,903



Пациент
Дата 18.09.2009
Область правое предплечье после инфузии Актовегина

Диапазон частот, Гц	Э 0,0095...0,02	И 0,02...0,06	Н 0,06...0,2	Д 0,2...0,6	С 0,6...1,6
F_{\max}	0,010	0,033	0,074	0,264	1,049
A_{\max}	0,660	0,520	0,360	0,120	0,230
$A_{\max}/3\alpha \times 100 \%$	22,498	17,726	12,272	4,091	7,840
$A_{\max}/M \times 100 \%$	15,674	12,349	8,550	2,850	5,462

Рис. 2. Амплитудно-частотный спектр (вейвлет Морле) перфузии: а — при исходной ЛДФ; б — через 2 ч после окончания инфузии Актовегина. Стрелками указаны максимальные значения амплитуды эндотелиального ритма в соответствующем (Э) частотном диапазоне. Диапазоны нейрогенной, миогенной, веноулярной (дыхательной) и кардиальной активности в таблице обозначены как Н, М, Д и С соответственно [29]

Актовегина значительно превышал эффект сулодексида в конце лечения (95,1 % против 38,1 %, $p < 0,05$, U-тест Манна–Уитни).

Таким образом, применение Актовегина достоверно улучшает состояние пациентов при осложнениях

длительного течения СД. Препарат обладает не только ярко выраженной метаболической активностью, улучшая утилизацию тканями кислорода и глюкозы, но и повышает выработку микрососудистым эндотелием оксида азота. Это приводит к снижению тонуса

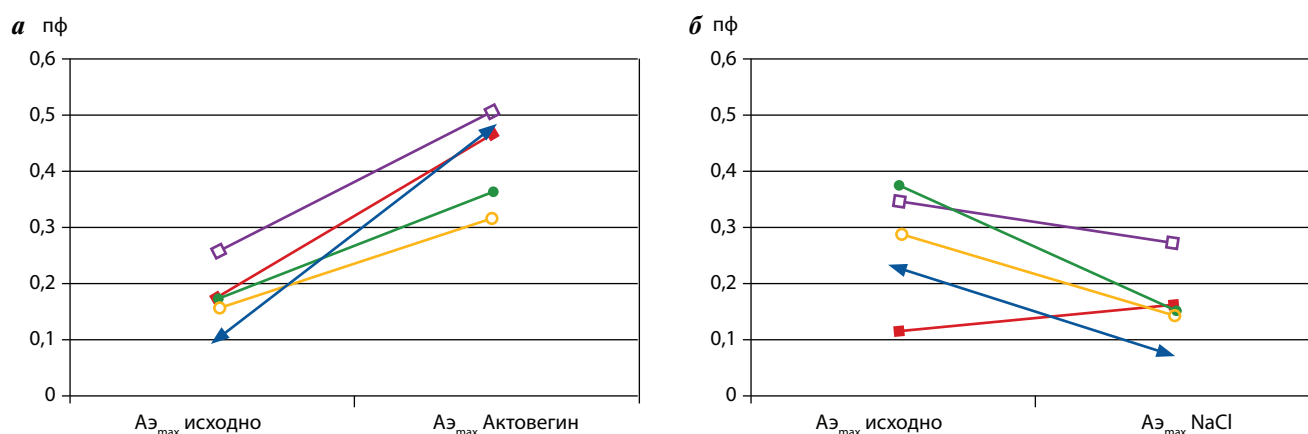


Рис. 3. Динамика максимальных значений амплитуды эндотелиального ритма ($AЭ_{max}$) в процессе острого фармакологического теста у 5 испытуемых: а — при инфузии Актовегина; б — при инфузии физиологического раствора (NaCl) [29]

гладкомышечного аппарата микрососудов и умеренному снижению периферического сосудистого сопротивления [30]. Отмечается значительное улучшение у больных ДПН с болевым синдромом в виде увеличения расстояния ходьбы без боли, сравнительного повышения сухожильных рефлексов, по-

верхностной и глубокой чувствительности ($p < 0,01$) [32]. Достоверно улучшается скорость когнитивных процессов у больных с цереброваскулярными нарушениями. Ведется активная разработка новых возможностей применения препарата и оценка его терапевтического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yamagishi S., Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Curr Pharm Des* 2005;11:2279–99.
2. Shaw J.E., Zimmet P.Z., Gries F.A., Ziegler D. Epidemiology of Diabetic Neuropathy. In: Gries F.A., Cameron N.E., Low P.A., Ziegler D. (eds.). *Textbook of diabetic neuropathy*. Stuttgart / New York: Thieme, 2003. P. 64–82.
3. Dan Ziegler. Современные принципы ведения больных диабетической полинейропатией. *Нервно-мышечные болезни* 2012;(2):7–19. [Dan Ziegler. Modern principles of monitoring of patients with diabetic polyneuropathy. *Nervno-myshechnye bolezni = Neural and Muscular Diseases* 2012(2):7–19. (In Russ.)].
4. Храмин В.Н. Диабетическая полинейропатия. Обзор современных рекомендаций. *PMЖ. Эндокринология* 2012;(32):1580–2. [Khramilin V.N. Diabetic polyneuropathy. Review of modern recommendations. *Russkiy medycynskiy zhurnal. Endokrinologiya = Russian Medical Journal. Endocrinology* 2012(32):1580–2. (In Russ.)].
5. Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R. et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011;34:2220–4.
6. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T., Meisinger C., Mielck A. KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009;10:393–400.
7. Bulton A., Kempler P., Ametov A., Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes/Metabol Rese and Revi* 2013;29:327–33.
8. Kodl C.T., Seaquist E.R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocri Revi* 2008;29(4):494–511. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2007-0034>.
9. Чугунова Л.А., Семенова И.В., Орлов Ю.Ю., Шестакова М.В. Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения. *Сахарный диабет* 2008;(1):61–6. [Chugunova L.A., Semenova I.V., Orlov Y.Y., Shestacova M.V. Type 2 diabetes and cognitive impairment. *Saharny diabet = Diabetes Mellitus* 2008;(1):61–6. (In Russ.)].
10. Reske-Nielsen E., Lundbaek K., Rafeisen Q.J. Pathological changes in cerebral and peripheral nervous system of young long-term diabetics. *Diabetologia* 1965;1: 233–41.
11. Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 1999;(16):93–112.
12. Cox D.J., Kovatchev B.P., Gonder-Frederick L.A. et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;(28):71–7.
13. Grodstein F., Chen J., Wilson R.S. et al. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diabetes Care* 2001;(24):1060–5.
14. Messier C., Awad N., Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol Res* 2004;26(5):567–72.
15. Korf E.S.C., White L.R., Scheltens P. et al. Brain aging in very old men with type 2 diabetes the Honolulu-Asia Aging Study // *Diabetes Care* 2006;29:2268–74.
16. Schnaider M. Beeri, Goldbourt U., Silverman J.M. et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004;(63):1902–7.
17. Gasparini L., Netzer W.J., Greengard P., Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci* 2002;23(6):288–93.
18. Leibson C.L., Rocca W.A., Hanson V.A. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;(145):301–8.
19. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:635–41.
20. Yoshitake T., Kiyohara Y., Kato I. et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;(45):1161–8.
21. Starr M., Wardlaw J., Ferguson K. et al. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *Neurolo Neurosurge Psychiatry* 2003;74: 70–6.

22. Antonios N., Siliman S. Diabetes mellitus and stroke. *Nort Florida Med* 2005;56(2): 17–22.
23. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. *Diabetes Care* 1998;21:518–24.
24. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 2012;322:222–7.
25. Jansen W., Brueckner G.W. Treatment of chronic cerebrovascular diseases with Actovegin forte. *Therapiewoche* 1982;41:3–12.
26. Oswald W.D., Steger W., Oswald B. et al. Increase of fluid cognitive components as an aspect in evaluation drug efficacy. A double-controlled study with Actovegin. *ZfPG*;4(4):209–20.
27. Semlitsch H.V., Anderer P., Saletu B., Hochmayer I. Topographic mapping of cognitive event-related potentials in a double-blind, placebo-controlled study with the hemoderivative actovegin in age-associated memory impairment. *Neuropsychobiology* 1990–91;24:49–56.
28. Захаров В.В., Соснина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом. *Неврологический журнал* 2008;5:39–43. [Zakharov V.V., Sosnina V.B. Application of antihypoxants in treatment of cognitive disorders of patients with diabetes mellitus. *Nevrologicheskiy zhurnal* = *Neurological Journal* 2008;5:39–43. (In Russ.)].
29. Meilin S., Machino F., Elmliger M. Treatment with Actovegin improves spatial learning and memory in rats following transient forebrain ischaemia. *J Cell Mol Med* 2014;18(8):1623–30. doi: 10.1111/jcmm.12297.
30. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Канищева Е.М., Бойцов С.А. Влияние препарата актовегин на метаболическую и вазомоторную функции микрососудистого эндотелия кожи человека. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2010;6(1):53–60. [Fedorovich A.A., Rogoza A.N., Kanishcheva E.M., Boytsov S.A. Effect of the actovegin drug on metabolic and vasomotor function of the human skin microvascular endothelium. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii* = *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2010;6(1):53–60. (In Russ.)].
31. Jensen W., Beck E. Treatment of the diabetic polyneuropathy: a controlled double blind study. *Med Welt* 1987;38:838–41.
32. Zienger D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009; 32:1479–84.
- Гурьева И.В., Бегма И.В., Кузина И.В. и др. Патогенетическое лечение Актовегином нейроишемического болевого синдрома в нижних конечностях при сахарном диабете. *РМЖ. Эндокринология* 2009;17(10):8–11. [Guriyeva I.V., Begma I.V., Kuzina I.V. et al. Pathogenic treatment of neuro-ischemic pain syndrome in lower extremities with Actovegin with diabetes mellitus. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Endokrinologiya* = *Russian Medical Journal. Endocrinology* 2009;17(10):8–11. (In Russ.)].