

А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников*, Е.А. Алгиян, А.Ю. Магомедова, А.У. Абдуллаева

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, г. Москва

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ КОМОРБИДНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

Резюме

В практике любого врача, а особенно терапевта ежедневно встречаются пациенты, у которых, несмотря на наличие той или иной соматической патологии, присутствуют различные неврологические симптомы, которые подчас требуют скорейшей консультации невролога с целью исключения острой неврологической патологии. В статье рассмотрены некоторые из подобных неотложных неврологических проблем больных терапевтического профиля.

Ключевые слова: гипертонический криз, инфаркт миокарда, инфаркт головного мозга, терапия, неврология.

Abstract

In practice any doctor, especially therapist daily meets patients who, despite the presence of a somatic pathology, have various neurological symptoms, which often require urgent consultations of the neurologist to exclude acute neurological pathology. In the article some of these neurological problems of therapeutic patients are observed.

Key words: hypertensive crisis, myocardial infarction, therapy, neurology.

ГК — гипертонический криз, ИМ — инфаркт миокарда, ИГМ — инфаркт головного мозга, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН — острая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, ЦНС — центральная нервная система.

Одним из основных состояний, требующих немедленной консультации невролога, является ГК. В большинстве случаев первой инстанцией, куда обращаются пациенты с ГК, является скорая медицинская помощь. ГК является одной из самых частых причин вызова бригад скорой медицинской помощи. Анализ обращаемости пациентов с ГК за неотложной помощью в различных регионах показывает, что общая тенденция к возрастанию распространённости этой патологии наблюдается как в крупных мегаполисах, так и в небольших районных центрах. При этом увеличивается и количество неблагоприятных исходов, тяжёлых осложнений. Только в Москве количество вызовов по поводу сосудистых кризов возросло за последние 3 года на 34%, а число госпитализированных пациентов увеличилось почти в 1,5 раза. Причиной высокой частоты вызовов бригад скорой помощи, в большинстве случаев, является неадекватная терапия артериальной гипертензии. Так, 50–70% пациентов, обратившихся по поводу ГК в «скорую», не принимают антигипертензивных препаратов постоянно.

Наиболее опасен осложнённый ГК, составляющий около 3% от всех неотложных состояний при артериальной гипертензии. Он характеризуется высокими цифрами артериального давления в сочетании с церебральной, кардиальной и вегетативной клиникой. В структуре осложнённых ГК гипертензивная энцефалопатия составляет 14%, острый ИМ — 16%, ОНМК

(в т.ч. транзиторная ишемическая атака) — 67%, ОСН по типу отёка лёгких — 3% (рис. 1).

Таким образом, цереброваскулярные осложнения ГК составляют 81% от их общего количества. В связи со значительной частотой развития, высокими показателями заболеваемости и смертности церебральный инсульт является в настоящее время актуальной медицинской и социальной проблемой. Сосудистые заболевания головного мозга вышли в России на второе место после кардиоваскулярных заболеваний среди всех причин смерти населения, при этом ишемические поражения головного мозга занимают доминирующее положение в структуре цереброваскуляр-



Рисунок 1. Структура осложнений ГК

*Контакты. E-mail: kafedrakf@mail.ru. Телефон: (495) 611-05-60

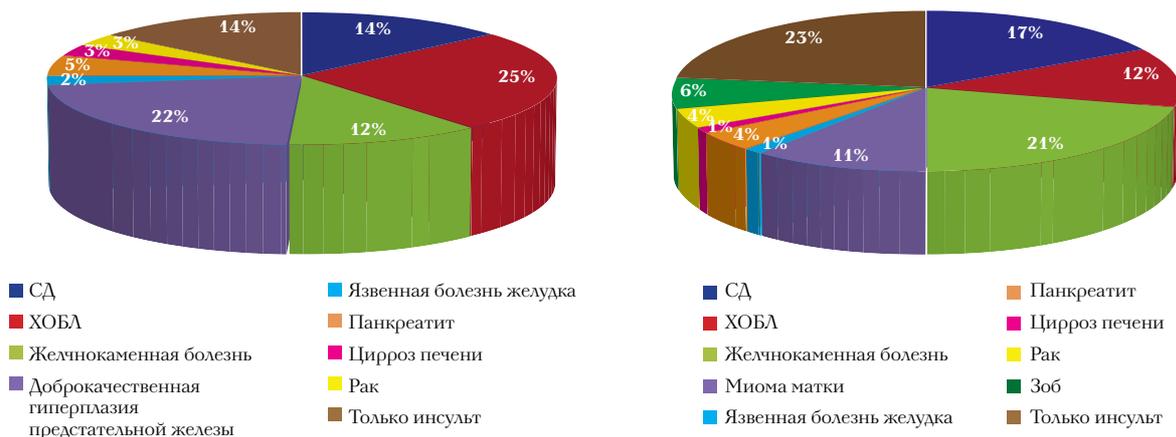


Рисунок 2. Структура коморбидности у больных, перенёсших инсульт (слева – мужчины, справа – женщины)

ной патологии, составляя до 80% всех сосудистых заболеваний.

Церебральный инсульт в России ежегодно переносят более 450 тыс. человек (Национальная ассоциация по борьбе с инсультом, 2008). Больные ИГМ имеют тяжёлый коморбидный фон, в результате которого до 200 тыс. случаев инсульта заканчиваются летальным исходом, а из выживших пациентов до 80% остаются инвалидами разной степени тяжести. Структура коморбидности у данной категории больных представлена на рис. 2.

Другой неотложной немаловажной проблемой терапевта приёмного отделения является сочетание ИГМ и ИМ. Последний является хорошо известной и важной причиной церебральной эмболии, которая является его первым симптомом. Именно эта тесная причинно-следственная связь двух сосудистых катастроф и вызывает у терапевта затруднения в отношении выбора преобладающей симптоматики в клинике болезни, а следовательно, и дальнейшей тактики профильной госпитализации и лечения больного. При ИМ общемозговая симптоматика, включающая головокружение, неустойчивость при ходьбе, потемнение в глазах, слабость в конечностях, нередко преобладает в клинической картине. В ряде случаев воз-

никают психические расстройства в виде возбуждения с двигательным беспокойством, нарушения сознания с дезориентацией в месте и времени. У части пациентов отмечаются очаговые симптомы в виде парезов, расстройств речи, гемипарезов, эпилептических припадков общего или фокального типа. Как правило, неврологические симптомы носят преходящий характер, однако у 10% больных очаговые симптомы бывают стойкими. С другой стороны, когда на первый план выступают мозговые явления, ИМ протекает без присущих ему субъективных симптомов (боли, одышки, страха смерти) и без падения АД, что значительно затрудняет диагностику ИМ. Для правильной постановки диагноза в этих случаях имеют значение данные анамнеза и электрокардиографическое обследование.

Авторами проанализировано 85 случаев сочетания ИГМ и ИМ у пациентов, умерших в многопрофильном стационаре скорой медицинской помощи в 2005–2007 гг. За это время в данный стационар поступило 113 399 больных с различной патологией. Удельный вес кардиоваскулярной патологии и сочетания ИМ и инсульта представлен на рис. 3. Средний возраст умерших от данной сочетанной патологии составил 67 ± 12 лет. Все больные были госпитализированы по каналу скорой помощи в приёмное отделение с различными направляемыми диагнозами (табл. 1). Эти больные имели отягощённый фон и огромный спектр сопутствующей патологии. Так, в 28,2% случаев фоном являлся СД 2 типа, в 38,5% имелись последствия перенесённого инсульта, в 33,3% был постинфарктный кардиосклероз, в 30,7% постоянная и в 10,4% — пароксизмальная форма мерцательной аритмии, а также другая сопутствующая патология (рис. 4).

Для диагностики ИГМ 53 больным была выполнена компьютерная томография головного мозга, 56 пациентам произведена люмбальная пункция. Для диагностики острого ИМ всем пациентам было проведено электрокардиографическое исследование, 14 больным — эхокардиография, 8 — выполнен тропониновый тест, у 69 — исследована фракция КФК.

Таблица 1. Направительные диагнозы «скорой» у пациентов с инсультом и ИМ подтверждёнными при аутопсии

Направительный диагноз «скорой»	Количество
Острый ИМ с уточнением локализации	35
Острый ИМ без уточнения локализации	15
Повторный ИМ без уточнения локализации	22
Сочетание острого ИМ и ИГМ	2
Прогрессирующая стенокардия	8
Постинфарктный кардиосклероз	2
ГК	1

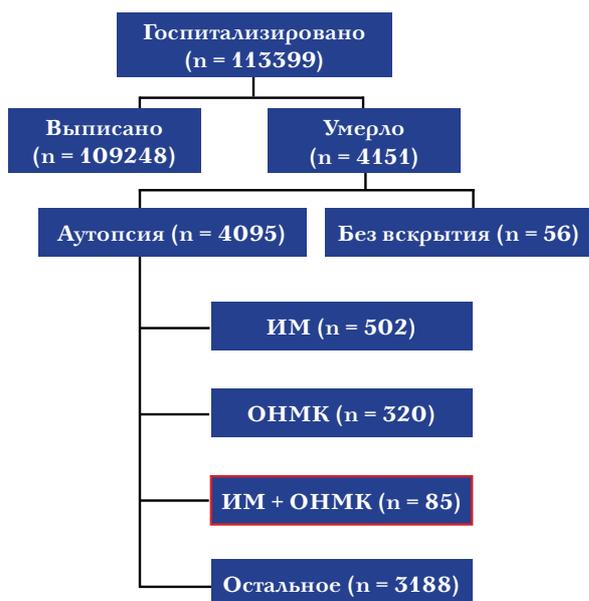


Рисунок 3. Частота встречаемости сочетания инсульта и ИМ

Современная медицина обладает достаточным количеством высокотехнологичных методик, позволяющих в короткие сроки диагностировать у подавляющего большинства пациентов как ИМ, так и ИГМ (табл. 2).

Закономерно, что неполноценная диагностика приводит к последующим ошибкам фармакотерапии, тем более, что в лечении сочетания ИМ и инсульта и без того существует ряд противоречий, например применение тромболитика. Однако авторами получены данные, согласно которым безотлагательное проведение этой процедуры у пациентов с ишемическим инсультом и ИМ приводит к значимой положительной динамике клинического течения как ИГМ, так и ИМ (рис. 6). В представленном конкретном клиническом случае через 18 ч после развития ишемического инсульта и через 16 ч после проведения тромболитика очагов изменённой плотности в ткани мозга не появилось, была полностью восстановлена проходимость общей и внутренней сонной артерий справа. Кроме того, говоря об экспресс-диагностике ишемического инсульта, нужно отметить, что за 72 ч от начала болезни значительно претерпевают динамику и маркёры повреждения мозговой ткани, изучение которых может стать современным этапом диагностики инсульта (рис. 7).

Таким образом, несмотря на имеющиеся технические и лабораторные возможности, в стационаре скорой медицинской помощи и на догоспитальном этапе отсутствует соответствующая клиническим рекомендациям междисциплинарная методология оценки факторов риска, клинических проявлений, а также необходимых диагностических мероприятий и критериев прогноза сочетания ИМ и ИГМ. Данные недоработки и недоста-

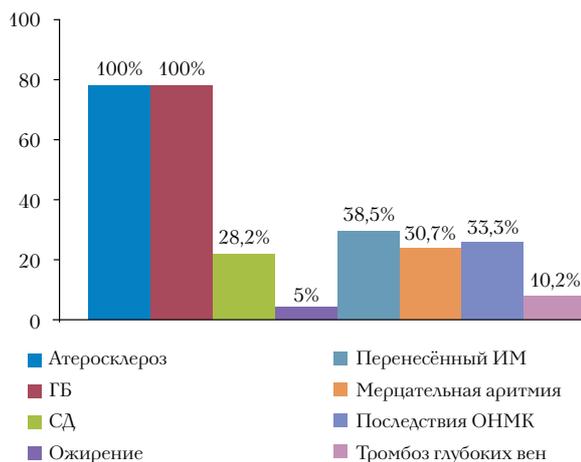


Рисунок 4. Фоновая патология у больных с ИМ и инсультом

точное внимание к этой постоянно прогрессирующей проблеме приводят к неадекватной фармакотерапии и неблагоприятному прогнозу этих заболеваний.

Следующими неотложными неврологическими ситуациями, с которыми ежедневно сталкивается врач-терапевт приемного отделения стационара, являются состояния, ассоциированные с приёмом алкоголя и его суррогатов. К неотложным состояниям со стороны ЦНС, ассоциированным со злоупотреблением алкоголем, относятся:

- острое отравление этанолом — острое заболевание, проявляющееся в угнетении функций ЦНС, пропорциональном концентрации алкоголя в крови. Термин является самостоятельной нозологией и имеет шифр и код в МКБ-10.
- алкогольный абстинентный синдром — патологическое состояние, вызванное острым лишением алкоголя лиц с алкогольной зависимостью. Термин является самостоятельной нозологией и имеет шифр и код в МКБ-10.



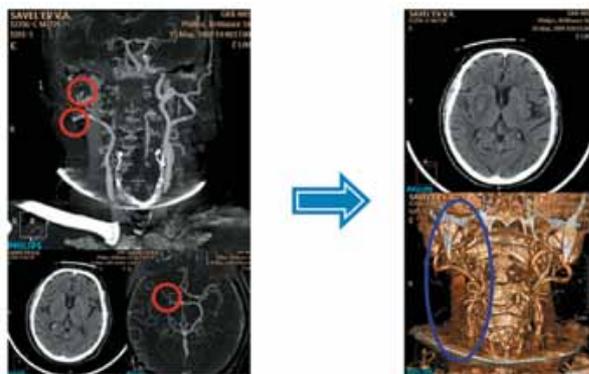
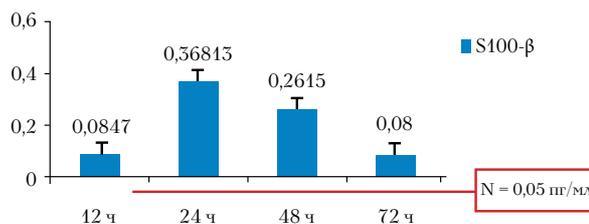
Рисунок 5. Диагностика ИМ и ИГМ у больных с данной сочетанной патологией

Таблица 2. Возможности современной диагностики инсульта и ИМ

Инфаркт головного мозга	Инфаркт миокарда
1. Нарушение сознания	1. Болевой синдром
2. Нарушения гемодинамики	2. Нарушения гемодинамики
3. Неврологическая симптоматика	3. Электрокардиография
• Пирамидная система	4. Эхокардиография
• Мозжечковая система	• Фракция выброса
• Функции ствола мозга	• Лёгочная гипертензия
• Чувствительная система	• Зоны гипокинеза и акинеза
• Функция тазовых органов	• Гипертрофия и дилатация стенок
• Зрительная система	5. Экспресс-диагностика
• Высшие корковые функции	• Т-тропонин
4. Компьютерная томография	• МВ-креатинфосфокиназа
• Локализация поражения	• Лактатдегидрогеназа-1
• Объём поражения	6. Сцинтиграфия миокарда
• Тип поражения	• Накопление изотопа
5. Ядерно-магнитно-резонансная томография	• Скорость выведения изотопа
6. Люмбальная пункция	7. Коронарография
7. Экспресс-диагностика	• Оценка возможности реперфузии
• Белок S100-β	
• Матриксная металлопротеаза (ММР-9)	
8. Эхоэнцефалография	

Подавляющая часть пациентов с алкоголь-ассоциированной патологией предъявляет неспецифические жалобы, среди которых немалый процент занимает и неврологическая симптоматика. Именно эти жалобы зачастую вносят путаницу в тактику ведения этих больных и являются причиной их непрофильной госпитализации. Авторами были проанализированы подобные жалобы у 176 пациентов (табл. 3).

Алкогольная висцеропатия, как правило, имеющаяся у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, приводит к полиорганной недостаточности, которая нередко и становится и причиной, и фоном для развития неотложных состояний и летального исхода. Авторами была проанализирована структура алкогольной поливисцеропатии и удельный вес пораже-

**Рисунок 6.** Положительная динамика КТ после проведения тромболитика**Рисунок 7.** Динамика маркёров повреждения головного мозга (белок)

ния головного мозга при ней (рис. 8). Таким образом, при алкогольной поливисцеропатии поражение печени имеет место в 86,4%, поражение сердца — в 28,1%, поражение почек — в 14,3%, поражение поджелудочной железы — в 83,2%, поражение желудка — в 44,8%, а поражение головного мозга — в 96,1% случаев, т.е. практически у каждого больного.

Морфологическим отражением алкогольного поражения головного мозга является его отёк, который обнаруживается на вскрытии у трети скончавшихся пациентов с хронической алкогольной интоксикацией и у всех больных, умерших от острого отравления этанолом или во время алкогольного абстинентного синдрома (рис 9).

Именно отёк головного мозга приводит к развитию делирия при остром отравлении этанолом и алкогольном абстинентном синдроме, который, по нашим данным, развивается у 16–18% пациентов и приводит к летальному исходу примерно в четверти случаев. Сроки разрешения алкогольного делирия различаются в каждом конкретном случае, составляя в среднем 46–50 ч (рис. 10).

Таблица 3. Жалобы пациентов с неотложными алкоголь-ассоциированными состояниями

Жалобы	Частота, %	
	Мужчины (n = 153)	Женщины (n = 23)
Боль в области сердца	43 (28,1%)	5 (21,2%)
Боль в животе	96 (62,7%)	12 (52,2%)
Головная боль	37 (24,2%)	11 (45,8%)
Головокружение	84 (54,9%)	14 (60,1%)
Дрожание пальцев рук	73 (47,7%)	7 (31,5%)
Нарушение стула (понос, запор)	26 (16,9%)	5 (21,6%)
Носовые кровотечения	32 (20,9%)	2 (9,4%)
Обморочные состояния	21 (13,7%)	10 (43,2%)
Одышка	59 (38,6%)	4 (18,8%)
Отёки ног	41 (26,8%)	5 (21,6%)
Ощущение сердцебиения	62 (40,5%)	12 (47,4%)
Провалы в памяти	50 (32,7%)	4 (18,8%)
Рвота и тошнота	93 (60,8%)	15 (49,9%)

Таблица 4. Шкала комы Глазго

Критерии	Баллы
Открытие глаз	
Произвольное	4
На окрик	3
На боль	2
Отсутствует	1
Двигательные реакции (моторный компонент)	
Выполняются по команде	6
Дифференцированные	5
Недифференцированные	4
Позотонические сгибательные	3
Позотонические разгибательные	2
Отсутствуют	1
Речь	
Правильная	5
Спутанная	4
Непонятные слова	3
Нечленораздельные звуки	2
Отсутствует	1

Приём алкоголя также может повлечь за собой развитие комы — наиболее значительного патологического торможения ЦНС с глубокой потерей сознания, отсутствием рефлексов на внешние раздражители и расстройством регуляции жизненно важных функций организма. Угнетение сознания и ослабление рефлексов (черепных нервов сухожильных, периахальных, кожных) прогрессируют до полного угасания по мере углубления комы. Первыми угасают наиболее молодые, последними — наиболее старые рефлексы. При отсутствии очаговых поражений головного мозга углубление комы сопровождается появлением, а в дальнейшем утратой двусторонних патологических знаков (рефлекс Бабинского). Для очаговых поражений свойственна их односторонность. При отёке мозга и раздражении мозговых оболочек появляются менингеальные знаки, такие как ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского.

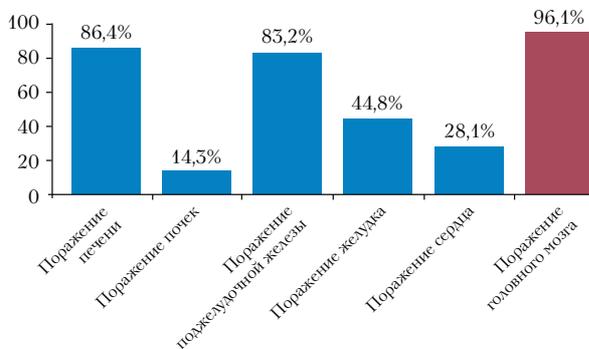


Рисунок 8. Удельный вес поражения головного мозга в структуре алкогольной висцеропатии



Рисунок 9. Удельный вес отёка головного мозга в структуре осложнений алкогольной висцеропатии

Прогрессирование церебральной недостаточности с угасанием функций ЦНС приводит к различным нарушениям дыхания с гипо- или гипервентиляцией и соответствующими респираторными сдвигами кислотно-основного состояния. Грубые нарушения гемодинамики обычно присоединяются в терминальном состоянии. Другие клинические проявления, темп развития комы, данные анамнеза обычно достаточно специфичны при разных вариантах комы (алкогольная, гипертермическая, гипергликемическая, гипогликемическая, гипокортикоидная, травматическая, эклампсическая). В табл. 4 представлена шкала комы Глазго, по которой врачом-терапевтом может быть оценена степень нарушения сознания при коме. По этой шкале производится оценка трёх показателей: речевой продукции, реакции на боль и открывания глаз. Оценку каждого типа ответа выполняют независимо от других. Сумма трёх ответов определяет глубину расстройств сознания. Уровень комы может варьировать от 3 (атоническая кома) до 15 (ясное сознание) баллов.

Основной причиной летальности пациентов с СД 2 типа является, прежде всего, развитие макрососудистых осложнений (поражение коронарных, церебральных и периферических артерий). Более того, у 84% умерших больных с СД имеется его осложнённое течение, и лишь у 16% пациентов на секции не было обнаружено проявлений осложнённого течения данного заболевания. В числе осложнений СД пневмония, ХПН, пиелонефрит, гнойный бронхит, перитонит, гнойный холецистит, синдром Киммельстиля-Вильсона. Наиболее ранним и частым осложнением СД является диабетическая нейропатия. По данным разных авторов, она встречается у 90–100% больных СД. Частота поражения нервной системы при СД пря-

мо пропорционально зависит от длительности заболевания, причём в некоторых случаях она предшествует появлению основных клинических признаков диабета. Так, у 5% пациентов с манифестацией СД уже имеются симптомы поражения нервной системы, которые с увеличением длительности заболевания возрастают, составляя 60% при сроке диабета более 25 лет (рис. 11). Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью заболевания, степенью тяжести и возрастом больных, хотя у 20% детей и 70% подростков также определяются проявления диабетической нейропатии. При СД поражаются все отделы нервной системы: ЦНС (энцефалопатия, миелопатия), периферическая нервная система (поли- и мононейропатии) и периферическая вегетативная нервная система (автономная нейропатия).

Отдельно следует упомянуть, что при другом грозном заболевании, таком как фибрилляция предсердий, наиболее часто встречающимся (67%) тромботическим осложнением является первичный и повторный ишемический инсульт (кардиоэмболический вариант), требующий неврологической помощи и ранней профилактики. При этом, по нашим данным, в 3% случаев ИГМ сочетается с ИМ, а в 45% случаев – с тромбоэмболией лёгочной артерии.

В условиях такого разнообразия этиологических факторов, традиционный подход «врач–пациент» оказывается малоэффективным. В связи с этим целесообразным является применение междисциплинарного подхода к диагностике и реабилитации таких пациентов. Наличие неврологической клиники у пациентов терапевтического профиля должно являться поводом для одновременного совместного осмотра больного несколькими специалистами, а также повышенного внимания к данному пациенту и проведения разностороннего обследования с целью назначения рациональной, адекватной и современной фармакотерапии основного заболевания, приведшего к появлению общемозговой или очаговой неврологической симптоматики.

Одним из направлений терапии пациентов с неврологической симптоматикой является назначение нейроритмопротективных (антиоксидантных / ноотропных/ мембраностабилизирующих) препаратов с мульти-модальным действием, которое сводится к метаболи-

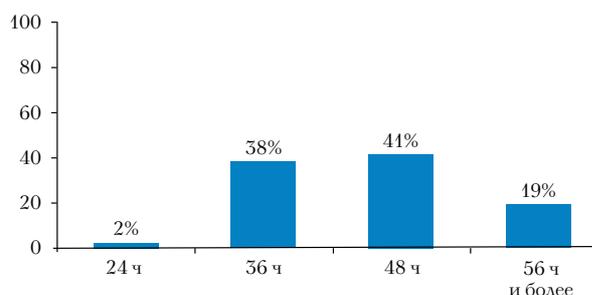


Рисунок 10. Сроки разрешения алкогольного делирия

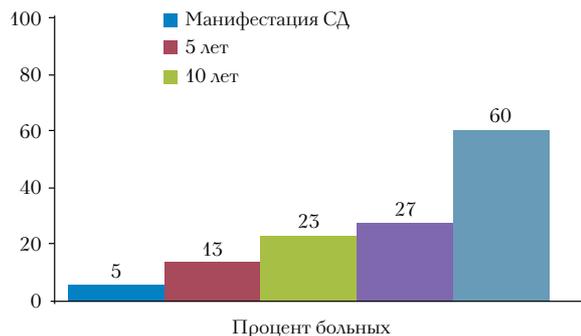


Рисунок 11. Поражение нервной системы у пациентов с СД

ческим и энергокорректирующим эффектам на клетку, восстановлению клеточных мембран, подавлению процессов перекисного окисления липидов и апоптоза, коррекции нейромедиаторного дисбаланса.

Среди всего многообразия данной группы фармацевтических препаратов, которая включает в себя глиатилин, пирацетам, цитиколин, винпоцетин, фенотропил, мельдоний, триметазидин, аминалон, глицин, ницерголин, циннаризин, производные янтарной кислоты и многие другие, одно из ведущих мест на протяжении длительного времени занимают препараты с плейотропным механизмом действия и, в частности, Актовегин (компания «Takeda»).

Препарат Актовегин представляет собой высокоочищенный гемодиализат крови телят и состоит из более чем 200 биологически активных компонентов, включая аминокислоты, биогенные амины и полиамины, сфинголипиды, инозитолфосфолигосахариды, продукты обмена жиров и углеводов, свободные жирные кислоты. Также в состав препарата входят витамины, большое число микро- и макроэлементов. Механизмы действия и эффекты Актовегина были исследованы во многих экспериментальных работах и представлены в публикациях и научных обзорах. Актовегин обладает плейотропным метаболическим и нейропротективным эффектом [4].

Одним из главных эффектов Актовегина является увеличение утилизации глюкозы клетками различных органов и тканей. В норме плазматическая мембрана непроницаема для глюкозы, и существует два пути её поступления в клетки: активный транспорт, осуществляемый при участии Na-зависимой АТФ-азы, и облегчённая диффузия, осуществляемая специальными белками-переносчиками (GLUT 1-5), встроенными в мембрану. Первый путь не связан с функциональной активностью инсулина, а для второго инсулин является индуктором, повышающим содержание переносчиков в мембране [2].

Активация переносчиков является сложным механизмом, конечным этапом которого служит отделе-

ние от внешней поверхности клеточной мембраны инозитол-фосфолигосахаридов (ИФО) и последующая активация ими GLUT. ИФО в составе Актовегина оказывают инсулиноподобные эффекты, отражающиеся в пятикратном увеличении транспорта глюкозы. Такая же динамика наблюдается на фоне введения инсулина. Таким образом, можно заключить, что Актовегин оказывает инсулиноподобный эффект, модулируя транспорт глюкозы через мембрану независимо от рецепторов инсулина, даже при инсулинорезистентности [7, 10].

Помимо инсулиноподобного эффекта, активации утилизации кислорода, влияния на уровень циклических нуклеотидов, поддерживающих окислительно-восстановительные процессы, Актовегин также обладает выраженным антиоксидантным эффектом, являющимся составной частью нейропротективного действия препарата [8, 9]. В нескольких работах было показано, что Актовегин, улучшая метаболизм в клетках, увеличивает число нейрональных синапсов и снижает уровень маркеров индукции апоптоза (каспазы-3) и образование активных форм кислорода в клетках, причём эти эффекты носят чёткий дозозависимый характер [4, 6].

Помимо этого, недавно установлено, что Актовегин ингибирует активность полимеразы поли-АДФ-рибозы — ядерного фермента, избыточная активация которого может запускать процессы клеточной гибели при таких состояниях, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия. В новом исследовании Hundsberger и Pflüger на модели *in vitro* попытались выяснить потенциальную способность Актовегина модулировать активность нуклеарного фактора NF- κ B, играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления.

Было показано, что Актовегин способен вызывать транзиторную активацию этого фактора [5, 6]. Кроме того, установлено, что Актовегин улучшает метаболическую активность микрососудистого эндотелия, оказывая эндотелиопротекторное действие на уровне всех сосудов микроциркуляторного русла [3].

Таким образом, множественные эффекты, оказываемые Актовегином, делают его применение оправданным при любых состояниях, сопровождающихся ишемией. Среди таких свойств препарата практически врачу можно опереться на:

- антигипоксикантный эффект — увеличение утилизации кислорода и улучшение энергетического метаболизма в митохондриях;
- метаболический эффект — усиление транспорта глюкозы в клетку за счёт активации переносчиков благодаря содержанию инозитол-фосфолигосахаридов (инсулиноподобное действие);
- антиоксидантный и нейропротективный эффект — торможение окислительного стресса и апоптоза путём снижения содержания активных форм кислорода;

- эндотелиопротективный эффект — улучшение метаболической активности микрососудистого эндотелия на уровне всех сосудов микроциркуляторного русла.

Учитывая обилие цитопротективных эффектов, Актовегин может заслуженно считаться универсальным и одним из немногих лекарственных средств, рекомендуемых в большинстве клинических ситуаций, сопровождающихся неврологической симптоматикой. Кроме того, Актовегин имеет различные лекарственные формы (таблетки, парентеральные и топические формы), что является несомненным преимуществом препарата и делает его использование в клинической практике максимально удобным для врачей различных специальностей.

P

Список литературы:

1. Асташкин Е.И., Глейзер М.Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перивисаемых нейронов человека линии SK-N-SH. Доклады Академии наук. 2013. № 448(2). С. 232–235.
2. Строков И.А., Фокина А.С., Федорова О.С., Головачева В.А. Диабетическая полинейропатия: эффективность Актовегина // Медицинский совет. 2013. № 4. С. 48–53.
3. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Канищева Е.М., Бойцов С.А. Влияние препарата Актовегин на метаболическую и вазомоторную функцию микрососудистого эндотелия кожи человека // Рационал. фармкол. в кардиол. 2010. № 1. С. 53–60.
4. Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades // Wien Med. Wochenschr. 2011. Vol. 161, № 3–4. P. 80–88.
5. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambeloson E., Ziegler D., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2011. Vol. 120, № 3. P. 132–138.
6. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro // Neuromolecular Med. 2011. Vol. 13, № 4. P. 266–274.
7. 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. Vol. 3. P. 269–272.
8. Kuninaka T., Senga Y., Senga H., Weiner M. Nature of enhanced mitochondrial oxidative metabolism by a calf blood extract // J. Cellular Physiol. 1991. Vol. 146. P. 148–155.
9. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 322, № 1. P. 222–227.
10. Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B., Guriyeva I., Zhangentkhan A., Strokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2009. Vol. 32, № 8. P. 1479–1484.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы (и редакция) выражают благодарность компании «Такеда».