

Эффективность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома

© Е.В. ЕКУШЕВА^{1,2}, Е.В. БИРЮКОВА³

¹ФГБУ «Академия постдипломного образования «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Основными факторами риска болезней системы кровообращения и ведущими причинами смертности в мире продолжают оставаться артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение и дислипидемия, причем сочетание этих заболеваний существенно повышает вероятность развития и более быстрого прогрессирования кардио- и цереброваскулярной патологии. Совершенствование подходов к диагностике и терапии этих заболеваний является приоритетной проблемой современной медицины. В настоящее время не существует универсального препарата, позволяющего повлиять на все звенья патологического процесса как при цереброваскулярных заболеваниях, так и при сахарном диабете, и проблема рационального использования лекарственных средств у пациентов с коморбидной патологией окончательно не решена. Непростая клиническая задача заключается не только в своевременном выявлении заболевания и постановке правильного диагноза, но и в выборе наиболее безопасного и эффективного препарата. В ряде клинических исследований продемонстрирована эффективность Мексидола при лечении этой категории пациентов, что определяется его комплексным, плейотропным и мультимодальным механизмом действия.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, метаболический синдром, антиоксиданты, Мексидол.

Информация об авторах:

Екушева Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

Бирюкова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>

Автор, ответственный за переписку: Екушева Евгения Викторовна — e-mail: ekushevaev@mail.ru

Как цитировать:

Екушева Е.В., Бирюкова Е.В. Эффективность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне сахарного диабета и метаболического синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):129–134. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121129>

The efficacy of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with cerebrovascular pathology complicated with diabetes mellitus and metabolic syndrome

© E.V. EKUSHEVA^{1,2}, E.V. BIRYUKOVA³

¹Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Unit «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russia;

²Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia;

³Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity and dyslipidemia continue to be the main risk factors for diseases of the circulatory system and the leading causes of mortality in the world, the combination of these diseases significantly increases the likelihood of the development and more rapid progression of cardiovascular and cerebrovascular pathology. Improving approaches to the diagnosis and treatment of these diseases is a priority problem in modern medicine. Currently, there is no universal drug that can influence all stages of pathological process in both cerebrovascular diseases and diabetes mellitus, and the problem of rational use of drugs in patients with comorbid pathology has not been completely resolved. A difficult clinical task includes not only the timely detection of the disease and the correct diagnosis, but also the choice of the safest and most effective medicine. A number of clinical studies have demonstrated the efficacy of mexidol in the treatment of this category of patients, which is determined by its complex, pleiotropic and multimodal mechanisms of action.

Keywords: cerebrovascular diseases, diabetes mellitus, metabolic syndrome, antioxidant therapy, mexidol.

Information about the authors:Ekusheva E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3638-6094>Biryukova E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>**Corresponding author:** Ekusheva E.V. — e-mail: ekushevaev@mail.ru**To cite this article:**Ekusheva EV, Biryukova EV. The efficacy of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with cerebrovascular pathology complicated with diabetes mellitus and metabolic syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):129–134. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121129>

Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), ожирение и дислипидемия остаются одними из основных факторов риска болезни системы кровообращения и являются ведущими причинами смертности в мире, причем сочетание этих заболеваний существенно повышает вероятность развития и более быстрого прогрессирования кардио- и цереброваскулярной патологии, в частности инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Указанные «болезни цивилизации» составляют метаболический синдром (МС), выделенный клиницистами в 80-х годах прошлого века с целью выявления пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых катастроф [1]. МС является результатом поражения многих систем организма вследствие различных заболеваний и объединяет клинические симптомы и данные лабораторных и инструментальных исследований: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность (ИР), играющие ведущую роль в патогенезе МС, гипергликемию, гиперлипидемию и АГ. Согласно мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, данный комплекс метаболических нарушений и заболеваний представляет пандемию XXI века, поскольку ожидается увеличение темпов роста числа лиц с МС на 50% в ближайшие 25 лет в экономически развитых странах [2]. Наличие МС у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) приводит к более быстрому прогрессированию имеющейся патологии и значительно увеличивает риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Тесная связь МС и ЦВЗ обусловлена доказанным негативным влиянием АГ, ожирения и дислипидемии, как и СД, на кровоснабжение головного мозга, по сути являющегося главной мишенью патологического воздействия этих заболеваний. Морфологические и функциональные изменения в церебральных сосудах, спроводимые и/или усугубленные имеющимся МС, приводят к более раннему развитию и прогрессирующему ухудшению полиморфных проявлений церебральной ишемии и течения ЦВЗ, что подтверждается многочисленными нейровизуализационными данными [3–7]. Следует отметить, что возникающие при ЦВЗ и усугубляющиеся при наличии МС изменения гемореологии и гемостаза оказывают сочетанное негативное влияние на микроциркуляцию и функциональное состояние эндотелия, являющиеся ведущими патогенетическими механизмами развития как острых нарушений мозгового кровообращения, так и хронической церебральной гипоперфузии.

Высокая распространенность кардио- и цереброваскулярных заболеваний, как и МС, и их высокая коморбидность приводят к увеличению числа труднокурабельных больных с разнообразной сочетанной патологией, что определяет необходимость более детального обследования и вдумчивого системного подхода к терапии этой категории пациентов с обязательным учетом всех патологических составляющих. В настоящее время не существует универсально-

го лекарственного средства, позволяющего повлиять на все звенья патологического процесса как при МС, так и при ЦВЗ, и проблема рационального использования лекарственных средств у пациентов с коморбидной патологией окончательно не решена. Непростая клиническая задача заключается не только в своевременном выявлении заболевания и постановке правильного диагноза, но и в выборе наиболее безопасного и эффективного препарата, что связано с возможным риском развития побочных явлений или обострения существующих коморбидных состояний, особенно при имеющейся у больного церебро- или кардиоваскулярной патологии [8]. Это обуславливает целесообразность применения у больных с МС и ЦВЗ препаратов с системными плейотропными и мультимодальными влияниями как на метаболизм, в частности, липидный обмен, так и на широкий спектр патологических процессов, лежащих в основе заболеваний системы кровообращения, в частности на тканевую гипоксию, оксидантный стресс, эндотелиальную дисфункцию, микроангиопатию и др. [9–12]. В этом смысле применение в составе комплексной терапии лекарственных средств, обладающих антиоксидантной и противогипоксической активностью и содержащих митохондриальные субстраты — янтарную кислоту (сукцинат), ярким представителем которых является оригинальный препарат Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), оправдано и, безусловно, перспективно с точки зрения дополнительного системного влияния на различные патологические процессы в нейронах, кардиомиоцитах и гепатоцитах [8]. Субстраты энергетического метаболизма представляют собой лекарственные средства с неспецифическим механизмом действия, снижающие уровень активных метаболитов кислорода и таким образом повышающие клиническую эффективность проводимой терапии [10, 13], что было неоднократно продемонстрировано в работах отечественных клиницистов.

В исследовании М.М. Танашиян и соавт. [14] была показана эффективность Мексидола у 39 больных с хронической цереброваскулярной патологией и МС на фоне СД (80%), АГ (97%) и церебрального нестенозирующего атеросклероза (72%) (**см. таблицу**). Все пациенты получали необходимую с учетом имеющихся заболеваний терапию (антигипертензивные, гипогликемические, кардиальные и антигиперлипидемические лекарственные средства) наряду с последовательной терапией Мексидолом: сначала парентерально в течение 2 нед (фаза насыщения), затем перорально — 3 мес (фаза максимизации терапевтического эффекта) (**см. таблицу**). Важно заметить, что исследуемым пациентам не назначались вазоактивные, ноотропные или психотропные препараты на протяжении указанного периода терапии. При оценке лабораторных данных на фоне проведенного лечения убедительно продемонстрирован четкий положительный эффект последовательной терапии Мексидолом в составе базовой те-

рапии в отношении основных биохимических проявлений МС: ИР и нарушений углеводного и липидного обмена [14]. В частности, наблюдалось улучшение гликемических показателей (у 50% пациентов), существенное уменьшение явлений гиперинсулинизма и достоверное снижение показателя ИР ($c\ 3,43 \pm 2,1$ до $2,27 \pm 0,96$, $p < 0,002$) и уровня С-пептида ($c\ 4,03 \pm 2,52$ до $2,7 \pm 1,09$ нг/мл, $p < 0,003$).

Продemonстрированное в данном исследовании [14] комплексное воздействие Мексидола (антитромботическое, антиагрегантное, гипогликемическое, гиполипидемическое и, возможно, ангиатерогенное) на основные патогенетические звенья цереброваскулярной патологии, протекающей на фоне МС, свидетельствует о целесообразности более активного использования этого препарата в качестве универсального нейропротектора, в том числе у пациентов с нарушениями углеводного обмена и сосудистой патологией.

В плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании Н.В. Местер [15] было обнаружено позитивное влияние Мексидола на когнитивные функции и аффективный статус у больных с СД 1-го и 2-го типов, что, по мнению авторов, связано со снижением содержания вторичных гептан-растворимых продуктов перекисного окисления липидов в крови, при этом не отмечалось клинически значимых изменений показателей гликемии и липидемии (**см. таблицу**). Пациенты ежедневно получали парентерально Мексидол на протяжении 2 нед наряду с сахароснижающими средствами в зависимости от варианта СД и базовой терапией поздних осложнений СД, включающей препараты из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков и статинов. Оценка степени компенсации СД осуществлялась по показателям гликозилированного гемоглобина и гликемии 9 раз в сутки (суточный профиль гликемии): в 7.00, 10.30, 12.30, 15.30, 17.30, 20.30, 23.00, 3.00 и повторно в 7.00.

Сравнительное открытое рандомизированное исследование, проведенное Л.А. Медведевой и соавт. [16], показало эффективность Мексидола в составе стандартной терапии у 40 больных с СД 1-го или 2-го типов и сенсорной формой диабетической дистальной нейропатии в виде уменьшения выраженности болевого синдрома (до $3,2 \pm 0,5$ балла по ВАШ) и улучшения проведения возбуждения по периферическим двигательным, соматосенсорным и вегетативным волокнам верхних и нижних конечностей (**см. таблицу**). В частности, регистрировалось увеличение скорости моторного проведения по локтевым, срединным, большеберцовым и малоберцовым нервам, достоверное уменьшение латентных периодов соматосенсорных вызванных потенциалов на руках и ногах и повышение амплитуды вызванных кожных симпатических потенциалов на ногах. Обращало на себя внимание, что у исследуемых больных длительность диабета составила $14,7 \pm 3,1$ года, а полинейропатии — $5,3 \pm 1,4$ года, при этом отмечались высокие показатели глюкозы в крови натощак — $8,4 \pm 1,5$ ммоль/л, через 2 ч после еды — $12,1 \pm 2,0$ ммоль/л и гликозилированного гемоглобина — $9,3 \pm 1,25\%$. С учетом полученных авторами [16] данных, свидетельствующих о благоприятном влиянии Мексидола на функциональное состояние периферической нервной системы у больных с СД, это препарат можно рассматривать как эффективное, патогенетически обоснованное и безопасное лекарственное средство в комплексной терапии пациентов с диабетической нейропатией.

В сравнительном исследовании О.В. Занозина и соавт. [17] эффективности Мексидола и препаратов α -липоевой

кислоты в лечении больных с СД 2-го типа и сочетанной патологией (**см. таблицу**) продемонстрировано улучшение церебрального кровотока и микроциркуляции вследствие нормализующего влияния Мексидола на свойства эритроцитов (показатели деформируемости и сладжирования) и гематокрит, превосходящее действие лекарственных средств с α -липоевой кислотой. Было также показано, что клиническое влияние Мексидола имело дозозависимый характер, проявляя наибольший эффект в максимальной из применяемых в данном исследовании суточных доз. Средняя длительность заболевания у пациентов с СД составила 7,9 года, при этом не отмечалось значимых изменений потребности в инсулине и колебаний уровня гликемии на фоне приема обоих лекарственных средств, что свидетельствует о безопасности их применения даже при интенсифицированной инсулинотерапии.

Результаты проведенной работы [17] обуславливают целесообразность сочетанного применения α -липоевой кислоты и Мексидола в качестве средств патогенетической терапии и эффективных антиоксидантов для достижения максимального результата лечения диабетической полиневропатии и других осложнений СД 2-го типа, имеющих различные механизмы развития.

В исследовании А.Н. Беляева и соавт. [18] изучалась эффективность применения Мексидола в сочетании с базовой терапией при осложненных формах диабетической стопы у пациентов с СД 2-го типа, подавляющее большинство (88,43%) которых имели сопутствующие серьезные заболевания (**см. таблицу**). Все пациенты поступили в хирургический стационар с высоким уровнем ($6,26$ — $18,53$ ммоль/л) гипергликемии и разнообразными осложненными вариантами диабетической стопы: гангреной пальцев (25,75%); язвами на пальцах, тыле и подошвенной поверхности стопы (25,75%) и гнилостно-некротической флегмоной стопы (23,5%). Введение Мексидола приводило на 20—25-е сутки к достоверному снижению малонового диальдегида соответственно в плазме крови на 40,37% ($p < 0,001$) и 60,04% ($p < 0,001$) и в эритроцитах на 25,7% ($p < 0,001$) и 39,31% ($p < 0,001$), что свидетельствовало о снижении активности процессов перекисного окисления липидов на фоне проводимой терапии. Было отмечено достоверное увеличение содержания и активности каталазы соответственно в плазме крови на 44% ($p < 0,01$) и 90,7% ($p < 0,001$) и в эритроцитах — на 35% ($p < 0,01$) и 73,7% ($p < 0,001$), что говорит об улучшении функционального состояния антиоксидантной системы на фоне терапии. Применение у других пациентов только традиционной терапии показало улучшение микроциркуляции и метаболических процессов: уменьшение выраженности процессов липопероксидации на 26% и повышение антиоксидантной активности организма на 21%, однако клинический эффект был значительно менее выраженным, чем у больных, использующих при лечении Мексидол. Кроме того, сохраняющееся на 20—25-е сутки почти двукратное повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов предполагало использование в терапии этих пациентов антиоксидантов.

Применение Мексидола в комплексной терапии пациентов с осложненной формой диабетической стопы способствовало достоверно лучшей динамике течения раневого процесса (выраженность местных признаков воспаления, скорость заживления раны и др.), превосходило аналогичные показатели при традиционной терапии соответственно на 1,6-е и 4,2-е сутки, сроки очищения раны от гной-

Результаты клинической эффективности Мексидола у пациентов с цереброваскулярной патологией на фоне СА и МС
Results of the clinical efficacy of Mexidol in patients with cerebrovascular pathology on the background of diabetes mellitus and metabolic syndrome

Ссылка	Исследуемая группа пациентов	Сопутствующие заболевания и осложнения	Схема приема препарата Мексидол	Основные клинические эффекты и влияния
М.М. Танамян и соавт., 2012 [14]	39 пациентов (50—70 лет) с МС (АГ, церебральный атеросклероз) и СД	Дисциркуляторная энцефалопатия I—II ст.; перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (22%)	<i>Последовательная схема:</i> внутривенно капельно 500 мг/сут (10 мл) — 2 нед, потом перорально 125 мг 3 раза в день — 3 мес	Антиромботическое, антиагрегантное, гипогликемическое, гиполлипидемическое влияния. Улучшение гликемических показателей (50%), снижение гиперинсулинемии, достоверное снижение инсулинорезистентности (НОМА-IR) и уровня С-пептида
Н.В. Местер, 2007 [15]	93 пациента (50—70 лет) с СД 1-го и 2-го типов	Когнитивные и аффективные нарушения; осложнения СД	Внутривенно капельно 300 мг/сут (6 мл) — 2 нед	Положительное влияние на когнитивные функции и выраженность аффективных проявлений
Л.А. Мелведева и соавт., 2006 [16]	40 пациентов (48,1±5,4 года) с СД 1-го и 2-го типов	Дистальная сенсорная полинейропатия	Внутривенно струйно 200 мг (4 мл) 2 раза в сутки — 10 дней	Уменьшение интенсивности болевого синдрома. Улучшение проведения возбуждения в периферических двитательных, соматосенсорных и вегетативных волокнах рук и ног (согласно данным нейрофизиологических методов исследования)
О.В. Занозина и соавт., 2012 [17]	50 пациентов (35—65 лет) с СД 2-го типа и МС (АГ и атеросклероз)	Энцефалопатия смешанного генеза (дисциркуляторная, дисметаболическая); дистальная сенсорная полинейропатия, ретинопатия, нефропатия	<i>Два режима дозирования:</i> внутривенно капельно 100 мг/сут — 10 дней и внутривенно капельно 200 мг/сут — 10 дней	Нормализующее влияние на свойства эритроцитов (показатели деформируемости и сплайжирования и гематокрита); улучшение микроциркуляции и церебрального кровотока
А.Н. Беллев и соавт., 2007 [18]	90 пациентов (37—76 лет) с СД 2-го типа, ишемической болезнью сердца и МС (АГ и атеросклероз)	Осложненная форма диабетической стопы; язвы и гнилостно-некротические изменения (флегмона, гангрена); перенесенные инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения	Внутривенно 400 мг (8 мл) — 10 дней или	Снижение активности процесса перекисного окисления липидов (достоверное снижение малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах) и повышение функциональной активности антиоксидантной защиты (достоверное увеличение активности каталазы в плазме крови и эритроцитах).
И.А. Волчегорский и соавт., 2007 [19]	30 пациентов (64,18±2,09 года) с СД 1-го и 2-го типов, ишемической болезнью сердца и АГ	Дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия, хронический нейротпатический болевой синдром; диабетическая стопа; диабетическая нефропатия с хронической почечной недостаточностью; тревожно-депрессивные нарушения	Внутривенно капельно 300 мг/сут — 14 дней	Достоверно лучшая динамика течения раннего процесса, достоверно лучшие исходы хирургического лечения, в том числе органосохраняющих операций Достоверное уменьшение выраженности нейротпатического болевого синдрома; нормализация показателей уровня тревоги и депрессии (0—7 баллов)

Примечание. НОМА-IR — (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) расчетный индекс инсулинорезистентности.

Note. HOME-IR — calculated insulin resistance index.

но-некротических масс — на 2,1-е и 6,6-е сутки, появление грануляций — на 2,3-е и 6,6-е сутки и начало краевой эпителизации — на 2,9-е и 9-е сутки [18]. Важно отметить, что при сравнении результатов применения Мексидола на фоне базовой терапии наблюдались существенно лучшие результаты хирургического лечения тяжелых пациентов, чем при использовании только традиционного лечения: снижение количества ампутаций на уровне бедра (на 8,2%, $p < 0,05$ и 20,9%, $p < 0,01$ соответственно), увеличение — на уровне голени (на 1,8%, $p < 0,05$ и 5,9%, $p < 0,01$ соответственно) и увеличение органосохраняющих операций, сохраняющих опорную функцию пораженной конечности (на 7%, $p < 0,05$ и 18,5%, $p < 0,001$ соответственно).

У пациентов с осложненными формами диабетической стопы на фоне МС и ЦВЗ важными факторами дальнейшего прогрессирования патологического процесса являются окислительный стресс и сниженный антиоксидантный потенциал, что обуславливает необходимость обязательного включения в общепринятую терапию этих больных антиоксидантных средств, при этом применение Мексидола оказывает больший клинический эффект [18].

И.А. Волчегорский и соавт. [19] провели проспективное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование влияния Мексидола на выраженность нейропатического болевого синдрома и тревожно-депрессивные нарушения у больных с СД, имеющих различные осложнения этого заболевания (см. таблицу). Все включенные в исследование больные придерживались диетических ограничений для предупреждения и коррекции дислипидемических расстройств, получали сахароснижающие средства и базисную терапию поздних осложнений СД (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ацетилсалициловую кислоту или антиангинальные средства). У пациентов, получающих Мексидол, по сравнению с больными, принимающими базовую терапию, наблюдались достоверное уменьшение выраженности нейропатического болевого синдрома (снижение суммарного балла по шкале нейропатического дисфункционального счета и более, чем двукратное, — по шкале нейропатического симптоматического счета) и нормализация уровня тревожных и депрессивных нарушений (конечные значения по шкалам депрессии и тревоги соответствовали диапазону нормальных показателей: 0—7 баллов). Результаты проведенного исследования [19] свидетельствуют об очевидной клинической эффективности Мексидола в лечении дистальной сенсомоторной нейропатии у больных с СД, по-

зволяющего объективно уменьшить выраженность нейропатической боли, аффективных нарушений и, таким образом, повысить качество жизни этих пациентов. По мнению авторов [19], полученные данные обуславливают целесообразность включения препарата Мексидол в стандарт оказания медицинской помощи больным с СД, осложненным синдромом диабетической стопы.

В ряде исследований пациентов с СД, МС и ЦВЗ [20—22] было убедительно продемонстрировано положительное влияние этилметилгидроксипиридина сукцината в составе базисной терапии на показатели углеводного и липидного обмена, в частности на снижение показателей гликированного гемоглобина, ИР и гамма-глутамилтранспептидазы, что позволяет рекомендовать данное лекарственное средство в качестве эффективного гепатопротектора. Применение этилметилгидроксипиридина сукцината в комплексном лечении пациентов с СД 2-го типа и диабетической ангиопатией приводило к статистически значимому снижению показателей гликемии (утром натощак на 5,8—10%) и липидного спектра и рассматривалось авторами исследования [22] как средство профилактической терапии дальнейшего развития диабетической стопы. Следует отметить, что наличие лактозы моногидрата в лекарственной форме таблетки препарата Мексидол не оказывает существенного влияния на биохимические показатели крови, по сути являясь наиболее оптимальным вспомогательным веществом, учитывая его значимо меньшее (по сравнению с глюкозой) негативное влияние на гликемию [23—25].

Высокая клиническая эффективность Мексидола при лечении пациентов с СД, МС и ЦВЗ определяется его комплексным, плейотропным и мультимодальным механизмом действия, прежде всего, антиоксидантным и мембранопротекторным влияниями, улучшением микроциркуляции, а его применение способствует значимому уменьшению сердечно-сосудистого риска и дальнейшего прогрессирования имеющейся патологии. Учитывая большое разнообразие лекарственных препаратов, применяемых в дополнение к профилактике ЦВЗ, и отсутствие единого мнения исследователей в отношении их эффективности и целесообразности применения, дальнейшие исследования Мексидола в этой области представляются весьма интересными и чрезвычайно важными.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
2. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2018;14(5):757-764. Belenkov UN, Privalova EV, Kaplunova VU, Zektser VY, Vinogradova NN, Ilgisonis IS, Shakaryants GA, Kozhevnikova MV, Lishuta AS. Metabolic syndrome: development of the issue, main diagnostic criteria. *Racional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2018;14(5):757-764. (In Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764>
3. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssönen K, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke*. 2006;37(3):806-811. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000204354.06965.44>
4. McNeil AM, Schmidt MI, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. 2005;28(2):385-390. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.385>
5. Tiehuis AM, Graaf Y, Mali WPTM, Vincken K, Muller M, Geerlings MI, SMART Study Group. Metabolic syndrome, prediabetes, and brain abnormalities on MRI in patients with manifest arterial disease: the SMART-MR study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2515-2521. <https://doi.org/10.2337/dc14-0154>

6. Scharf EL, Graff-Radford J, Przybelski SA, Lesnick TG, Mielke MM, Knopman DS, Preboske GM, Schwarz CG, Senjem ML, Gunter JL, Machulda M, Kantarci K, Petersen RC, Jack CR Jr, Vemuri P. Cardiometabolic health and longitudinal progression of white matter hyperintensity: the Mayo clinic study of aging. *Stroke*. 2019;50(11):3037-3044. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025822>
7. Schneider ALC, Selvin E, Sharrett AR, Griswold M, Coresh J, Jack CR Jr, Knopman D, Mosley T, Gottesman RF. Diabetes, prediabetes, and brain volumes and subclinical cerebrovascular disease on MRI: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study (ARIC-NCS). *Diabetes Care*. 2017;40(11):1514-1521. <https://doi.org/10.2337/dc17-1185>
8. Екушева Е.В. Пожилой пациент с коморбидной патологией в практике кардиолога. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;2(11):26-29.
Ekusheva EV. Elderly patient with comorbid pathology in the practice of a cardiologist. *Russkij Medicinskij Zhurnal. Medicinskoe Obozrenie*. 2018;2(11):26-29. (In Russ.).
9. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафьина А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошкковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Шепанкевич Л.А. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65.
Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshanova TM, Poverennova IE, Shepankevich LA. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
10. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;4:61-64.
Khazanov VA. Pharmacological regulation of energy metabolism. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2009;4:61-64. (In Russ.).
11. Bhogal RH, Curbishley SM, Weston CJ. R Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation. *Liver Transplantation*. 2010;16:1303-1313. <https://doi.org/10.1002/lt.22157>
12. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Восстановление после инсульта и процессы нейропластичности. *Медицинский совет*. 2014;18:12-19.
Damulin IV, Ekusheva EV. Recovery after stroke and process of neuroplasticity. *Medicinskij Sovet*. 2014;18:12-19. (In Russ.).
13. Сологуб Т.В., Романцов М.Г., Токин И.И. Использование метадоксина в комплексной терапии больных хроническим гепатитом С. *Клиницист*. 2010;1:74-78.
Sologub TV, Romantsov MG, Tokin II. The use of metadoxin in the complex therapy of chronic hepatitis C. *Klinicist*. 2010;1:74-78. (In Russ.).
14. Танащян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;11:21-26.
Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Chronic cerebrovascular diseases associated with metabolic syndrome: new treatment approaches. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;11:21-26. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s11055-014-9891-8>
15. Местер Н.В. Влияние производных 3-оксипиридина на когнитивные функции и аффективный статус больных сахарным диабетом: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск. 2007.
Mester NV. The effect of 3-hydroxypyridine derivatives on cognitive functions and affective status in patients with diabetes mellitus. Chelyabinsk. 2007. (In Russ.).
16. Медведева Л.А., Гнездилов А.В., Загоруйко О.И., Сыровегин А.В., Самойлова Н.В., Слэшук Ю.И. Нейрометаболическая терапия диабетической невропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006;7:75-77.
Medvedeva LA, Gnezdilov AV, Zagorul'ko OI, Syrovegin AV, SamoiloVA NV, Slashchuk IuI. Neurometabolic therapy of diabetic neuropathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;7:75-77. (In Russ.). PMID: 16921725.
17. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Балаболкин М.И., Рунов Г.П., Беляков К.М., Обухова Е.О., Жирнова Е.В., Щербатюк Т.Г., Батюкова О.Г. Применение антиоксидантов в рациональной терапии сахарного диабета типа 2. *Фарматека*. 2006;11:1-4.
Zanozina OV, Borovkov NN, Balabolkin MI, Runov GP, Belyakov KM, Obukhova EO, Zhirnova EV, Shcherbatyuk TG, Batyukova OG. The use of antioxidants in the rational therapy of type 2 diabetes. *Farmateka*. 2006;11:1-4. (In Russ.).
18. Беляев А.Н., Рыгин Е.А., Захватов А.Н., Гулин А.Н., Грузнов А.Г. Системная и регионарная антиоксидантная терапия при осложненных формах диабетической стопы. *Хирургия*. 2007;11:46-50.
Beliaev AN, Rygin EA, Zakhvatov AN, Gulina AN, Gruznov AG. Systemic and regional antioxidant therapy for complicated forms of diabetic foot. *Hirurgiya*. 2007;11:46-50. (In Russ.).
19. Волчегорский И.А., Москвичева М.Г., Чашина Е.Н. Влияние препарата Мексидол на проявления дистальной симметричной полиневропатии у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы. *Фарматека*. 2007;11:76-79.
Volchegorskiy IA, Moskvicheva MG, Chashchina EN. Influence of the drug Mexidol on the manifestations of distal symmetric polyneuropathy in patients with diabetes mellitus foot syndrome. *Farmateka*. 2007;11:76-79. (In Russ.).
20. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцева М.А. Возможности мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2013;91(5):59-64.
Statsenko ME, Turkina SV, Kosivtseva MA. Additional advantages of mexicor used in combined therapy of coronary heart disease and diabetes mellitus of 2nd type. *Klinicheskaya Medicina*. 2013;91(5):59-64. (In Russ.). PMID: 24159791.
21. Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В., Фабрицкая С.В., Спорова О.Е. Новые возможности мексикора в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2010;6:28-33.
Statsenko ME, Evtereva ED, Turkina SV, Fabritskaya SV, Sporova OE. New potential of mexicor in the treatment of chronic heart failure among patients with metabolic syndrome. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal*. 2010;6:28-33. (In Russ.).
22. Ефимова Т.Е. Применение мексикора в комплексном лечении больных сахарным диабетом 2-го типа с сосудистыми поражениями нижних конечностей. *Поликлиника*. 2007;2:34-37.
Efimova TE. The use of mexicor in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus with vascular lesions of the lower extremities. *Poliklinika*. 2007;2:34-37. (In Russ.).
23. Ercan N, Nuttall FQ, Gannon MC, Redmon JB, Sheridan KJ. Effects of glucose, galactose, and lactose ingestion on the plasma glucose and insulin response in persons with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism — Clinical and Experimental*. 1993;42(12):1560-1567. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(93\)90151-d](https://doi.org/10.1016/0026-0495(93)90151-d)
24. Aro A, Pelkonen R, Leino U. Glucose and insulin responses to meals containing milk, lactose, glucose or fructose in subjects with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes and Metabolism*. 1987;13(6):603-606. PMID: 3329123.
25. Gannon MC, Nuttall FQ. Control of blood glucose in type 2 diabetes without weight loss by modification of diet composition. *Nutrition & Metabolism*. 2006;3:16. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-3-16>

Поступила 23.11.2020

Received 23.11.2020

Принята к печати 25.11.2020

Accepted 25.11.2020