

DOI 10.25040/ntsh2018.01.08

УДК:616.379-008.64-085.272+615.21.015.2

## **ЕФЕКТИ БЛОКАТОРА ТРИМЕТИЛАМІН-N-ОКСИДУ В ПОЄДНАННІ З АНТИХОЛІНЕСТЕРАЗНИМ ЗАСОБОМ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ**

Олеся Кіхтяк, Христина Москва, Оріся Ліщук

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
Львів, Україна  
olesya66k@gmail.com*

**Мета дослідження** – оцінити ефективності Ипигриксу самостійно (запатентована назва іпідакрину) та у комбінації з Мілдронатом (запатентована назва мельдонію) у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, що страждають на діабетичну полінейропатію, діабетичну енцефалопатію та ішемічну хворобу серця на тлі основного лікування.

**Матеріали і методи.** Відібраних 112 пацієнтів розподілили на дві групи. У першій групі пацієнти разом із основним лікуванням отримували іпідакрин, а у другій – застосовували комбінацію іпідакрину з мельдонієм. Курс лікування тривав півтора місяця. До та після проведеної терапії проводили такі обстеження: неврологічні дослідження за допомогою шкали неврологічних розладів та ендокринологічні обстеження: глюкози й інсуліну крові натще, рівня індексу HOMA-IR; рівня мікроальбумінурії, креатиніну крові, швидкості клубочкової фільтрації, глікованого гемоглобіну, кортизолу та визначення показників ліпідного обміну.

**Результати та обговорення.** Застосування Мілдронату на тлі основної терапії цукрового діабету 2-го типу з Ипигриксом сприяло зниженню концентрації мікроальбумінурії, креатиніну та збільшення швидкості клубочкової фільтрації, що свідчить на користь нефропротекції та пом'якшення перебігу ендотеліальної дисфункції.

**Висновки.** Аналіз неврологічних даних свідчить про виразні позитивні зрушення під впливом призначення Ипигриксу хворим на цукровий діабет. Застосування Мілдронату хворим на цукровий діабет 2-го типу з проявами мікро- та макроангіопатії характеризувалось зниженням концентрації глюкози й індексу HOMA-IR, що підтверджує здатність препарату впливати на вуглеводний обмін.

**Ключові слова:** цукровий діабет, ипигрикс, мілдронат, інсулінорезистентність, ішемічна хвороба серця.

## **EFFECTS OF TRIMETHYLAMINE-N-OXIDE INHIBITOR IN COMBINATION WITH ANTICHOLINESTERASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

Olesya Kikhtyak, Khrystyna Moskva, Orysia Lishchuk

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine  
olesya66k@gmail.com*

**Aim.** Assessment of Ipigrax effectiveness (patented name of Ipidacrine) as a self-administered medicine and in combination with Mildronate (patented name of Meltedonium) in patients with type 2 diabetes mellitus suffering from diabetic polyneuropathy, diabetic encephalopathy, ischaemic heart disease, and arterial hypertension in the course of background therapy.

**Materials and methods.** 112 selected patients have been divided into 2 groups. 1<sup>st</sup> group patients, in addition to the basic therapy took Ipidacrine, while the 2<sup>nd</sup> group patients took a combination of Ipidacrine and Meldonium in addition to their basic treatment. The treatment course lasted for 1.5 month. Before and after add-on therapy, the following examinations were conducted: neurological research using the Neuropathy Disability Score (NDS) and endocrinological tests that included the examination of glucose and blood in the fasted state, the level of NOMA-IR index; measuring the level of microalbuminuria, creatinine of blood, glomerular filtration rate, glycated hemoglobin, cortisol and measuring lipid metabolism.

**Results and discussion.** The use of Mildronate with Ipigix in the course of background therapy of type 2 diabetes contributed to decrease in the concentration of microalbuminuria, creatinine, and an increase in glomerular filtration rate, which indicates nephroprotection and alleviation of endothelial dysfunction.

**Conclusions.** The analysis of clinical neurological data shows significant positive changes influenced by additional administration of Ipigix to patients with type 2 diabetes. The administration of Mildronate to type 2 diabetes mellitus patients with manifested micro and macroangiopathy was characterized by a decrease in glucose concentration and the level of the NOMA-IR index, which confirms the ability of the medicine to affect the carbohydrate metabolism.

**Key words:** Diabetes Mellitus, Ipigix, Mildronate, insulin resistance, coronary heart disease.

## Вступ

Цукровий діабет (ЦД) належить до патології, яка має значну частку в розвитку непрацездатності, інвалідності та смертності населення (Sattar, 2005). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF), кількість хворих на ЦД у світі серед дорослого населення віком 20–79 років у 1985 році становила 30 млн осіб; у 1995 році – досягнула 135 млн; у 2000 році ця цифра підвищилася до 150,9 млн; у 2003 році зафіксовано 194 млн; у 2010 році – 285 млн; у 2011 році – 366 млн; у 2012 році – 371 млн; у 2013 році – 382 млн, що відповідає 8,3 % населення, у 2015 році зареєстрували 415 млн хворих, що свідчить про те, що один з 11 осіб захворів на ЦД, а на 2040 рік прогнозується 642 млн хворих, що охопить 10 % населення Землі (Sattar, 2005; Hasenova and Kajshibaev, 2012). Отже, приріст поширеності цього захворювання у світі з 2003 до сьогодні зріс більше, ніж удвічі. Варто зазначити, що ця катастрофічна динаміка поповнюється за рахунок цукрового діабету 2-го типу (ЦД-2), на який хворіє понад 90 % від загальної кількості виявлених.

У патогенезі ЦД-2 велике значення відіграє інсулінорезистентність (ІР). Мішенями її впливу є тканинні структури, які перебувають у прямій залежності від інсуліну щодо засвоєння глюкози (печінка, м'язи, жирова тканина, ендотелій). Добре відомо,

що підтримання нормальної фізіологічної функції ендотелію – запорука здоров'я серцево-судинної системи. В осіб з ІР та гіперінсулінемією, що характеризує ЦД-2, спостерігається переважання вазоконстрикторної властивості судин над вазодилатацією (Arcaro et al., 2002). В основі цієї схильності є активація симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Активація однієї лише ренін-ангіотензивної системи, не залежно від інших впливів, відповідальна за зростання артеріального тиску (АТ), чутливість до вазоконстрикторної дії глюкокортикоїдів, підвищений вміст кортизолу, зниження швидкості перетворення кортизолу в неактивні метаболіти (Kurjata et al., 2011). Відсутність вазодилатуючого ефекту інсуліну при ІР пов'язують зі стимуляцією вироблення ендотеліну-1 (Verma, 2002).

ЦД-2 супроводжує діабетична полінейропатія (складова хронічної мікроангіопатії), в патогенезі якої фіксують оксидативний стрес, глікування ліпідів, збільшення рівня факторів запалення (С-реактивний протеїн, інтерлейкіни, тумор-некротичний фактор альфа), а порушення провідності по нервовому волокну пов'язують із втратою цілісності мієлінової оболонки тощо (Kikhtyak, 2010). За умов ІР надмір інтерлейкіну 1 $\beta$  і тумор-некротичного фактора альфа посилює адгезію лейкоцитів до ендотелію,

прискорюючи атерогенез (Ataman, 2000). Існує також патогенетична залежність між ІР й розвитком ангіозних приступів при ангіографічно-незмінених, неуражених атеросклерозом коронарних артерій (так званий кардіологічний синдром Х) (Botker et al., 1997).

Резистентність до інсуліну – етіологічна складова формування не лише ЦД-2 і його ускладнень, а й супутніх таких станів: діабетична стопа, атеросклероз, артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС). Крім того, поєднуючись між собою, вони створюють умови появи третіх патологічних станів. Наприклад, на тлі розвитку АГ та діабетичної енцефалопатії з'являється підвищена схильність до розвитку когнітивних порушень і хвороби Альцгеймера (Damulin et al., 2006).

Окрім перелічених патогенетичних особливостей, простежується тісний зв'язок діабетичних ускладнень і коморбідних станів з ураженням вегетативної нервової системи (ВНС), що особливо помітний на прикладі гострих і хронічних форм ІХС, порушення мозкового кровообігу.

На початках ЦД-2 клінічна картина невідрізна, тому виявлення хвороби запізнюється. Зазвичай на момент встановлення діагнозу діабетичні ускладнення досягають середнього ступеня важкості. Саме вони, у вигляді яскравої неврологічної й серцево-судинної симптоматики, супроводжуються активним наглядом і медикаментозною терапією лікарями суміжних профілів. Наявність препаратів, які б дали змогу позитивно впливати на неврологічний статус, кардіоваскулярну патологію з погляду впливу на ІР, гіперінсулінемію, гіпергікемію та ВНС на момент відтермінованого початку лікування ЦД-2 мали б значні переваги над іншими.

Аналізуючи літературні джерела, з'ясували, що іпідакрин (міжнародна назва), який належить до групи антихолінестеразних препаратів, має універсальні нейрональні можливості, що особливо актуальні при ЦД-2 з порушеннями ВНС тощо. Іпідакрин блокує проникність мембрани для  $K^+$ , гальмує активність ацетилхолінестерази, відповідно збільшуючи тривалість життя ацетилхоліну й активність М-холіноре-

цепторів, активує пре- й постсинаптичні ланцюги нейронної передачі імпульсу. Препарат здатний посилювати провідність по нервовому волокну і сприяти активації роботи гладком'язових волокон. Іпідакрин добре себе зарекомендував у лікуванні міастеній (Geht, 2003).

До його додаткових ефектів належить незначна седативна й анальгезуюча дія, що обумовлені пригніченням проникності нейронних мембран для іонів натрію (Geht and Sanadze, 2003; Geht, 2003; Romejko et al., 2009). Хоча на ринку існує значна кількість антихолінестеразних препаратів, іпідакрин, на відміну від інших, володіє не лише периферійним, а й центральним ефектом, виказуючи водночас менше побічних ефектів.

У хворобі Альцгеймера головно уражаються великі півкулі мозку й гіпокамп. Іпідакрин з потоком крові накопичується у цих структурах, позитивно впливаючи на судинні когнітивні порушення та пом'якшує перебіг хвороби. Під впливом іпідакрину спостерігали поліпшення пам'яті, уваги, концентрації, психічної активності, абстрактного мислення та конструктивних здібностей. Існує достатньо доказів позитивного впливу іпідакрину на когнітивний статус під час реабілітації хворих після перенесеного ішемічного інсульту (Myshhenko, 2008).

Призначення іпідакрину хворим на діабетичну полінейропатію дозою 60 мг/добу упродовж 6 тижнів виявило низку позитивних ефектів (Strokov, 2007). Засвідчено прискорення швидкості проведення збудження по периферійним нервам, посилення нервово-м'язової провідності, відновлення рухових функцій і скоротливої здатності м'язів у хворих на діабетичну полінейропатію. Згідно з літературними джерелами, тривале використання іпідакрину не супроводжується серйозними побічними ефектами, добре переносять хворі і може застосовуватися повторними курсами, що особливо важливо в умовах хронічного перебігу ЦД-2. Саме тому в алгоритмі лікування діабетичної полінейропатії окреслюють такі три напрями: лікування больового синдрому (антидепресанти, антиконвульсанти), корекція оксидативного стресу й ендотеліальної дисфункції (тіоктова кислота, гемодеривати, метаболічні

засоби) та активацію реіннервації за допомогою іпідакрину (Tretzel and Gorgens, 2016).

Крім перелічених патогенетичних механізмів розвитку ускладнень, виявлено новий холін-карнітин-триметиламін-N-оксидний шлях, з яким так чи інакше пов'язуються вище перелічені (Inoue et al., 1999; Oellgaard et al., 2017). Відомо, що мельдоній (міжнародна назва) здатний впливати на ендотеліальну функцію при ЦД-2, його ускладненнях і супутніх станах (Dombrova, 2016; Verma, 2002; Hlebodarov and Mihin, 2012). Зокрема, поєднане використання Мілдронату (запатентована назва мельдонію) з еналаприлом у хворих на АГ сприяло швидшій нормалізації ендотеліальної дисфункції, добового профілю АТ, морфофункціонального стану міокарда лівого шлуночка (Zhu and Zhand, 2013).

Препарат існує на ринку з середини 70-х років минулого століття і добре вивчений. Мельдоній пригнічує перетворення гамма-бутиробетаїну (ГББ) у карнітин через вплив на фермент ГББ-гідроксилазу. Цей процес сприяє оптимізації синтезу енергії в ішемізованих тканинах. Крім того, під впливом мельдонію відбувається активація ендотеліальної синтази оксиду азоту і його біосинтез, що сприяє швидкій вазодилатації, запускає каскад NO-залежних ефектів з відновленням функції ендотелію. Зниження рівня карнітину під впливом препарату сприяє активації гліколізу, зменшенню потреби в кисні, гальмуванню окислення жирних кислот. Останнє із перерахованого, а також підвищення вмісту NO пом'якшують перебіг ІР. Загалом вважають, що мельдоній активує холін- і катехоламінергічні рецептори периферійної нервової системи та головного мозку, водночас забезпечуючи селективну дію стосовно певних відділів ВНС і часткове пригнічення симпатно-адреналової системи (САС) (Batushkin, 2016; Vurchynskuj, 2015). Така вибіркковість зменшує кількість побічних і небажаних ефектів, що характерні для засобів прямого впливу. Останні клінічні дослідження засвідчують, що до нозологічних мішеней впливу мельдонію зачисляють такі: серцева недостатність, інфаркт міокарда, аритмія, атеросклероз, нейродегенеративні захворювання, бронхолегеневі хвороби, ЦД (Ponomarev et al., 2013; Schooneman et al.,

2013). Останнє показання до його застосування не викликає сумніву ще й тому, що організація WADA (Світова антидопінгова агенція) визнала мельдоній модулятором метаболізму та заборонила використовувати для покращення спортивних результатів через його подібність до інсуліну (Hughes, 2009; Hlebodarov and Mihin, 2012). Отож, з 1 січня 2016 року анаболічний ефект препарату добре відомий і у спортивній медицині.

Процеси окислення жирних кислот (ЖК) і глюкози перебувають у реципрокній залежності: якщо пригнічується окислення ЖК, то посилюється споживання глюкози. За умов недостатності кисню, що спостерігається при ІХС, клітині стає вигідніше використовувати окислення глюкози, бо для цього треба менше кисню. Мельдоній, сповільнюючи транспорт ЖК (саме довголанцюгових ЖК), зменшує їх окислення, тому потреба клітини в кисні маліє. Варто зазначити, що коротколанцюгові ЖК проходять через мітохондріальну мембрану без обмежень. Зменшується рівень карнітину та збільшується концентрація ГББ. Мельдоній також попереджає накопичення проміжних продуктів обміну (ацилкарнітину й ацил-КоА) та їхній шкідливий вплив. Сповільнене використання ЖК запускає альтернативний шлях отримання енергії – окислення глюкози, яка на 12 % ефективніше використовує кисень для синтезу АТФ. Мілдронат стимулює аеробний гліколіз, зменшує вміст лактату та рівень ІР (Soroka, 2012; Voronkov et al., 2008). Дослідження останніх років засвідчують, що довголанцюгові ацилкарнітини беруть безпосередню участь у розвитку ІР та ЦД-2 (Schooneman et al., 2013). Автори підсумовують, що з цього огляду відомий лише один терапевтичний засіб – мельдоній, що здатний знижувати вміст ацилкарнітинів через механізм, який дозволяє його призначати разом з різними антидіабетичними препаратами для впливу на ІР (Oellgaard et al., 2017).

Roustit M. та співавтори довели, що ендотеліальна дисфункція – це першочергова сполучна ланка між кардіоваскулярним ризиком і діабетичною полінейропатією. Враховуючи дані літературних джерел, обидва лікарські засоби здатні (у той чи інший спосіб) забезпечити потужний вплив на васкулярні та неврологічні порушення, що

супроводжують ЦД-2 у вигляді ускладнень (діабетична полінейропатія, діабетична енцефалопатія) та коморбідних станів (ІХС, АГ, атеросклероз), у патогенезі яких є пошкоджений ендотелій.

**Мета дослідження** – оцінити ефективність Ипигриксу самостійно (запатентована назва іпідакрину виробництва АТ «Гріндекс» у Латвії) та у комбінації з Мілдронатом (запатентована назва мельдонію виробництва Акціонерного Товариства «Гріндекс» у Латвії) у пацієнтів із ЦД-2, що страждають на діабетичну полінейропатію, діабетичну енцефалопатію, ІХС і АГ на тлі основного лікування.

### **Матеріали та методи**

Для досягнення мети поставили такі завдання: проаналізувати закономірності суб'єктивних клініко-неврологічних та ендокринологічних змін хворих на ЦД-2 під впливом обраних медикаментів до та після терапії; зіставити динаміку об'єктивних клініко-неврологічних та ендокринологічних змін під впливом певного терапевтичного підходу хворих на ЦД-2 з коморбідними станами; оцінити ефективність монотерапії Ипигриksom та його комбінації з Мілдронатом на рівень АТ і клініко-лабораторні показники; уточнити наявність побічних ефектів і ступінь прихильності до лікування монотерапією та комбінацією хворих на ЦД-2 із супутньою патологією.

До критеріїв виключення з дослідження належали такі особливості: ІХС із стенокардією напруження ІV ФК, застійна серцева недостатність, тяжкі порушення ритму серця, злаякісна артеріальна гіпертензія, тяжкі порушення функції печінки й нирок, супутні ендокринні й психіатричні захворювання, гіперчутливість і/або алергічні реакції до препаратів, які аналізують.

Залучили 135 хворих на ЦД-2, які страждали на діабетичну полінейропатію, діабетичну енцефалопатію, ІХС і АГ (82 жінки і 53 чоловіка) віком від 45 до 69 років. Під час проведення спостереження упродовж перших тижнів лікування відсіяли 23 хворих через такі причини: порушення хворими дієти та способу життя, шкідливі звички, самовільні зміни у дозуванні медикаментів, неявка на черговий огляд, помилки під час використання препаратів. Відібраних 112

пацієнтів розподілили на дві групи. Перша група охопила 58 хворих (32 жінки і 26 чоловіків), а друга – 54 хворих (33 жінки, 21 чоловік). У першій групі пацієнти разом із основним лікуванням отримували іпідакрин (запатентована назва – Ипигрикс), а у другій – на тлі базисного лікування застосовували комбінацію іпідакрину (Ипигриксу) з мельдонієм (запатентована назва – Мілдронат). Для спостереження обрали препарати виробництва Акціонерного Товариства «Гріндекс» з Латвії, зважаючи на високу європейську якість субстанцій і виробництва згідно зі стандартом GMP, що гарантують ефективність і безпеку для пацієнта. Курс супутнього лікування тривав 1,5 місяця. Ипигрикс призначали в/м по 15 мг/мл, а Мілдронат – перорально по 500 мг двічі на добу.

Антидіабетична терапія відбувалася згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу», затверджений наказом МОЗ України від 21.12.2012 р. №1118. Дозування та кратність прийому медикаментів (цукрознижувальних, антиаритмічних, гіпотензивних, антиангінальних тощо), що вживали хворі упродовж спостереження, не змінювались.

До та після проведеної додаткової терапії проводили такі обстеження: неврологічні дослідження за допомогою шкали неврологічних розладів NDS (Neuropathy Disability Score), які використовують у таких випадках і охоплюють вивчення порога вібраційної чутливості на голові 1-ї плеснової кістки, визначення температурної чутливості за допомогою тіп-термера на тильній поверхні стопи, аналіз больової чутливості через дотик гострим і тупим предметом проксимально до великого пальця стопи, спостереження за Ахілловим рефлексом, тактильну чутливість за допомогою монофіламенту 10 г через дотик до дистальних фаланг 1-го, 3-го, 5-го пальців стопи, до проєкцій на підшві головок 1-ї, 3-ї, 5-ї плеснових кісток, до латеральної та медіальної точок склепіння, до підшовної поверхні стопи, до точки проєкції на тильній поверхні стопи між 2-ю та 3-ю плесновими кістками; дослідження суб'єктивних відчуттів і переживань пацієнта за допомогою анкетування по болю PainDETECT, що

охоплює 12 цілеспрямованих питань; письмовий запитальник прихильності пацієнтів на призначення додаткової терапії; якісні дослідження інсулінорезистентності за допомогою визначення рівня лактату як індикатора клітинної чутливості до інсуліну, в першу чергу впливу на м'язову інсулінорезистентність; визначення рівня холестерину ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), загального холестерину, тригліцеридів, глюкози й інсуліну крові натще, рівня індексу HOMA-IR як інтегральних показників печінкової інсулінорезистентності та атерогенезу; визначення рівня мікроальбуміурії (МАУ), креатиніну крові, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) як маркерів ендотеліальної інсулінорезистентності та вказівку на функціональний стан гломерулярної функції нирок; контроль ефективності комбінованого лікування через визначення HbA1c; визначення кортизолу як вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь.

Вміст глюкози, HbA1c, креатиніну, лактату, загального холестерину, ТГ, ЛПВГ і ЛПНГ визначали на біохімічному аналізаторі «COBAS INTEGRA 400 plus». Кількісне визначення мікроальбуміну сечі проводили на біохімічному фотометр-аналізаторі «BA-88». Вміст інсуліну, кортизолу визначали імунохемилюмінесцентним методом на імунологічному аналізаторі Immulite 1000. HOMA-індекс інсулінорезистентності (HOMA-IR) знаходили за формулою: глюкоза натще (ммоль/л) × інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5. ШКФ розраховували за формулою CRD-EPI.

Для зручності за контролем динаміки лікування неврологічного ураження (шкала NDS, оцінка запитальника по болю PainDETECT і тактильної чутливості за допомогою монофіламента) використовували прийняті системи бальної оцінки.

Отож, об'єктом нашого дослідження були неврологічні та васкулярні ураження при ЦД-2, а предметом дослідження – вибір оптимального терапевтичного підходу з двох використаних.

Математичний аналіз результатів дослідження виконали за допомогою методів параметричної статистики з використан-

ням програмного забезпечення «Excel» («Microsoft», США) та «STATISTICA» 6.0 («Statsoft», США), що ґрунтувалось на літературних джерелах (Lang et al., 2011).

Різницю між вибірками, які порівнювали, оцінювали як достовірну при  $p < 0,05$ . Для опису отриманих результатів також використовували тенденцію до вірогідної зміни  $0,05 < p < 0,1$ , оскільки вважали, що такі спостереження можуть вказати шлях подальшого пошуку з більшою вибіркою та тривалішим часом спостереження.

### Результати

Під впливом призначення Іпигриксу спостерігали вірогідні зміни за даними тактильної чутливості стопи за допомогою монофіламента, шкали неврологічних розладів NDS і запитальника PainDETECT (табл. 1).

Вважається, якщо чутливість ( $10 \text{ г/см}^2$ ) не збережена у чотирьох із десяти локусів під час застосування монофіламента, то пацієнт перебуває в групі підвищеного ризику. У результаті комплексної терапії стан тактильної чутливості покращився від значень  $14,3 \pm 0,74$  ум. од. до рівня  $10,8 \pm 0,68$  ум. од.

Історія використання іпідакрину почалась в умовах неврологічної клініки, але з роками препарат добре себе зарекомендував і в ендокринології. Найчастіше іпідакрин призначають в діабетології, але останнім часом з'явилися праці, які засвідчують його вплив і в тиреології. Зокрема, з метою нейропротекції, його застосовують у комплексному лікуванні хворих на гіпотиреоз і неврологічні ускладнення, оскільки встановлено регрес координаторних розладів (мозочковий синдром) і поліневропатичних порушень (Sholomon et al., 2011). Щодо поліневропатичних порушень, позитивна динаміка не випадкова. Іпідакрин виявляє безпосередній вплив у пацієнтів з ураженням периферійних рухових нервів різної етіології. Його застосування сприяє достовірному посиленню швидкості проведення імпульсу по нервовим волокнам, збільшенню амплітуди та частоти м'язових коливань під час довільних скорочень, що підтверджує процеси відновлення функції периферійних нервів (Damulin et al., 2007).

Таблиця 1

**Зміни лабораторних показників до та після додаткового призначення Ипигриксу хворим на ЦД-2 (n=58)**

Лабораторні показники	M±m, до лікування	M±m, після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	8,64±0,28	8,4±0,22
Інсулін, мМО/мл	9,1±0,18	8,9±0,12
НОМА-IR, ум.од.	3,49±0,21	3,32±0,16
HbA1c, %	8,2±0,16	7,9±0,13
Заг. холестерин, ммоль/л	4,8±0,32	4,6±0,28
Тригліцериди, ммоль/л	1,7±0,13	1,6±0,11
ЛПВГ, ммоль/л	1,24±0,08	1,21±0,07
ЛПНГ, ммоль/л	3,0±0,28	2,9±0,26
Лактат, ммоль/л	2,58±0,12	2,51±0,1
Кортизол, нмоль/л	339,9±16,75	306,4±15,8
Креатинін, мкмоль/л	118±4,12	110±3,98
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	62,3±2,46	67,3±2,35
МАУ, мг/добу	184±3,28	178±3,12
Шкала NDS (ум.од.)	7,4±0,54	5,48±0,39*
Лабораторні показники	M±m, до лікування	M±m, після лікування
Тактильна чутливість	14,3±0,74	10,8±0,68*
PainDETECT (ум.од.)	19,6±0,57	17,3±0,44*
CAT, мм рт. ст.	153,4±1,71	150,1±1,69
ДАТ, мм рт. ст.	94,2±0,58	93,1±0,51

Примітки. 1. \* – достовірні зміни між середніми значеннями до та після лікування (p<0,05) 2; CAT – систолічний артеріальний тиск 3; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

З цього огляду вивчення втрати чутливості за шкалою NDS, що охоплює чотири складові (вібраційна, больова, температурна види чутливості, Ахіллів рефлекс) особливо актуальна (Oellgaard et al., 2017). Комплексна терапія з додаванням Ипигриксу виявила сприятливе зниження сумарної оцінки шкали неврологічних розладів досліджуваних пацієнтів від вихідних 7,4±0,54 ум. од. до заключних 5,48±0,39 ум. од. Наші дані підтверджують думку низки вчених про те, що в алгоритм лікування діабетичних полінейропатій варто залучати іпідакрин, який покращує нервово-м'язову холінергічну передачу, нормалізує стан мембрани периферійних нервів, стимулюючи процеси регенерації та реіннервації в структурах периферійної нервової системи (Tretzel et al., 2017; Hlebodarov and Mihin, 2012).

Суб'єктивний аналіз больових відчуттів хворих згідно з запитальника PainDETECT також характеризувався позитивною динамікою від 19,6±0,57 ум. од. до 17,3±0,44 ум. од. Наші спостереження збігаються з даними інших дослідників, які рекомендують використо-

увати цей метод для аналізу неврологічних уражень, що супроводжується болем та іншими суб'єктивними відчуттями, у тім числі у хворих на ЦД-2 (Boron et al., 2009; Brines et al., 2015; Koroschetz et al., 2011).

Отож, результати нашого дослідження не мають розбіжностей з іншими вченими, а також засвідчують позитивну динаміку використання Ипигриксу хворими з комбінованою патологією та ускладненнями ЦД-2, що раніше в такому ракурсі не вивчали.

Водночас додавання Ипигриксу до основного лікування не вплинули на такі показники вуглеводного обміну: вміст глюкози, інсуліну, лактату, рівня HbA1c та індексу НОМА-IR. Ми також не спостерігали жодних змін систолічного та діастолічного артеріального тиску упродовж нашого дослідження. Концентрація кортизолу в крові, значення ліпидограми, рівень креатиніну в крові, ШКФ та МАУ до та після лікування не відрізнялась.

Аналіз прихильності до Ипигриксу та його переносимості засвідчив відсутність будь-

Таблиця 2

**Зміни лабораторних показників до та після додаткового призначення Ипигриксу з Мілдронатом хворим на ЦД-2 (n=54)**

Лабораторні показники	M±m, до лікування	M±m, після лікування
Глюкоза натще, ммоль/л	8,91±0,32	7,74±0,24*
Інсулін, мМО/мл	9,19±0,15	8,78±0,11#
НОМА-IR, ум.од.	3,72±0,18	3,08±0,12*
HbA1c, %	8,02±0,16	7,58±0,11#
Заг. холестерин, ммоль/л	4,83±0,36	3,64±0,23*
Тригліцериди, ммоль/л	1,84±0,11	1,44±0,08*
Лабораторні показники	M±m, до лікування	M±m, після лікування
ЛПВГ, ммоль/л	1,19±0,08	1,22±0,06
ЛПНГ, ммоль/л	3,1±0,29	2,79±0,22
Лактат, ммоль/л	2,55±0,18	2,13±0,11#
Кортизол, нмоль/л	322,2±14,1	284,2±13,8#
Креатинін, мкмоль/л	120±5,19	98±4,8*
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	62,4±3,13	76,2±2,97*
МАУ, мг/добу	187±5,86	163±5,48*
Шкала NDS (ум.од.)	7,6±0,58	5,3±0,41*
Тактильна чутливість	14,7±1,08	9,8±0,89*
PainDETECT (ум.од.)	19,5±0,64	16,7±0,56*
САТ, мм рт. ст.	155,1±3,29	149,8±2,6
ДАТ, мм рт. ст.	95,0±0,81	93,8±0,6

Примітки. 1. \* – достовірні зміни між середніми значеннями до та після лікування (p<0,05) 2; # – тенденція до достовірних змін між середніми значеннями до та після лікування (0,05<p<0,1) 3; САТ – систолічний артеріальний тиск 4; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

яких негативних оцінок з боку пацієнтів. Більше того, більшість хворих бажали продовжувати лікування через виразне поліпшення неврологічної симптоматики.

Додаткове призначення Мілдронату у нашому спостереженні сприяло зниженню вмісту глюкози в крові натще (від 8,91±0,32 ммоль/л до 7,74±0,24 ммоль/л), індексу НОМА-IR (від 3,72±0,18 ум.од. до 3,08±0,12 ум.од.), а рівень HbA1c, інсуліну та лактату зазнав тенденції до зниження. За свідченнями низки вчених, мельдоній підвищує чутливість до інсуліну, адже його призначення супроводжується змінами, що характерні під час занять спортом (зростання рівня ГББ, ацетилкарнітину, ацилкарнітину та падіння вмісту карнітину в крові) (Hughes, 2016). За даними інших авторів, супутнє застосування Мілдронату упродовж 12 тижнів у хворих із субкомпенсованим і компенсованим ЦД-2 на тлі метформіну та глібенкламіду також допомогло знизити вміст глюкози в крові на 11,85 %, а HbA1c на 9,14 % (Lobanova et al., 2008). Ці результати узгоджуються з низкою дослідників, які засвідчили достовірне зменшення рівня HbA1c та тригліце-

ридів після додаткового призначення Мілдронату хворим на ЦД-2 після тримісячного курсу терапії (Strokov and Fokina, 2016). Натомість наше спостереження виявило не лише нормалізацію вмісту тригліцеридів (від 1,84±0,11 ммоль/л до 1,44±0,08 ммоль/л), а й загального холестерину (від 4,83±0,36 ммоль/л до 3,64±0,23 ммоль/л). Подібні висновки отримано і в результаті лікування хворих на дисциркуляторну енцефалопатію атеросклеротичного генезу. На тлі додаткового застосування Мілдронату констатували зниження концентрації загального холестерину на 23,36% (-1,75 ммоль/л), а тригліцеридів – на 11,75% (-0,37 ммоль/л), тоді як у контрольній групі таких змін не спостерігали (Roustit and Loader, 2016). Тенденція до зниження рівня інсуліну (від 9,19±0,15 мМО/мл до 8,78±0,11 мМО/мл) та HbA1c (від 8,02±0,16 % до 7,58±0,11 %), що виявлені в нашій роботі, очевидно пов'язана з коротким терміном спостереження. Незважаючи на це, індекс НОМА-IR достовірно зменшився.

Існують дані про те, що поєднане використання мельдонію з метформіном, або його

самостійне вживання щурами Zucker із ожирінням сприяло зниженню вмісту лактату та попереджало метформін-індукований лактат-ацидоз. Автори дійшли висновку, що додавання мельдонію до метформіну має значні переваги у лікуванні гіперглікемії, гіперліпидемії та ІР (Lierpinsh et al., 2011). До деякої міри ми також можемо погодитися з потенційними можливостями Мілдронату, оскільки спостерігали тенденцію до зниження рівня лактату після його додаткового призначення ( $2,55 \pm 0,18$  ммоль/л до  $2,13 \pm 0,11$  ммоль/л).

Вперше відмічено тенденцію до зниження кортизолу на тлі додаткового призначення мельдонію хворим на ЦД-2 та супутньою серцево-судинною та неврологічною патологією (від  $322,2 \pm 14,1$  нмоль/л до  $284,2 \pm 13,8$  нмоль/л). Подібні дані отримали лише в одному з відомих нам досліджень у хворих на ІХС, хронічну серцеву недостатність із збереженою систолічною функцією без ЦД-2 під впливом мельдонію (Kurjata et al., 2011).

У праці Стаценко М.Е. та співавторів вивчили, що прийом Мілдронату упродовж 16 тижнів підвищував ШКФ, знижував вміст креатиніну крові та рівень МАУ хворих на ЦД-2 у постінфарктному періоді. У 12-тижневому дослідженні Паньківа В.І. з додаванням мельдонію в межах комплексного лікування хворих на ЦД-2 спостерігали значуще покращення функціонального стану нирок, про що свідчило виразне зниження МАУ, креатиніну та збільшення ШКФ [26]. За даними нашого аналізу виявлено вірогідне зменшення значень МАУ (від  $187 \pm 5,86$  мг/добу до  $163 \pm 5,48$  мг/добу), креатиніну крові (від  $120 \pm 5,19$  мкмоль/л до  $98 \pm 4,8$  мкмоль/л) та зростання рівня ШКФ (від значень  $62,4 \pm 3,13$  до  $76,2 \pm 2,97$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Вважаємо, що нефропротективний ефект мельдонію можна пояснити впливом на ендотелій – патогенетичну складову ЦД-2.

Цікавий аспект впливу Мілдронату на ендотеліальну дисфункцію продемонструвано в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні «Мілдронат® – ефективність і безпечність при лікуванні пацієнтів з переміжною кульгавістю (claudicatio intermittens) (MI&CI)». Застосування Мілдронату упродовж 24 тижнів дозою 1 г/добу сприяло статистично достовірному зменшенню проявів переміжної куль-

гавості. Найчастіше на цю недугу страждають хворі на ЦД-2. Автори спостереження вважають, що отримані результати позитивного впливу на ендотелій дають підстави рекомендувати Мілдронат хворим на діабетичну ангіопатію нижніх кінцівок (Dzerve et al., 2009). Інше подвійне сліпе перехресне дослідження також виявило позитивний вплив мельдонію на функцію ендотелію через стимуляцію синтезу оксиду азоту. Автори спостереження зафіксували покращення ендотелій-залежної вазодилатації у хворих із стабільною хронічною серцевою недостатністю. Мілдронат позитивно впливає на когніцію (Damulin et al., 2006) і ефективний після перенесеного ішемічного інсульту за даними рандомізованого, подвійно-сліпого дослідження (Rozhdestvenskij, 2011).

Провівши оцінку симптомів діабетичної нейропатії за шкалою NDS, з'ясовано виразні достовірні позитивні зміни за даними вібраційної, температурної, больової, тактильної чутливості, а також Ахіллового рефлексу. Наші дані підтверджені багатьма дослідженнями, де з'ясували, наприклад, що додаткове призначення Мілдронату супроводжується більш відчутною редукцією симптомів порівняно з монотерапією  $\alpha$ -ліпоєвою кислотою (Stacenko et al., 2006; Voronkov et al., 2008).

Після додаткового супутнього лікування мельдонієм, ми зафіксували меншу потужність больових ознак за даними запитальника PainDETECT і відновлення тактильної чутливості на стопі, що вивчали за допомогою монофіламенту. Відкрите, рандомізоване тримісячне клінічне дослідження хворих на ЦД-2, яким додатково призначили мельдоній, також виявило, що препарат сприяє збільшенню швидкості поширення імпульсу по нервовим волокнам, виявляє позитивний вплив на мікроциркуляцію шкіри (позитивний вплив на діабетичну нейропатію та мікроангіопатію), зменшення больових відчуттів та оніміння кінцівок (Strokov et al., 2013).

Мілдронат став лауреатом всеукраїнської премії Панацея-2011 як кращий рецептурний препарат для лікування захворювань ССС. Вважають, що Мілдронат посилює дію інгібіторів АПФ, нітрогліцерину, блокаторів кальцієвих каналів, бета-адреноблокаторів та інших гіпотензивних препаратів, потенціює дію серцевих глікозидів (Soroka, 2012). Під час нашого спостереження не виявлено змін

систоличного та діастолічного артеріального тиску на тлі додаткового призначення мельдонію до засобів корекції артеріального тиску досліджуваних хворих. Ймовірно, розширення часових рамок могло б підтвердити тривалі спостереження інших учених.

Стосовно прихильності до мельдонію вдалось виявити працю Пономарева В.В. і співавторів, які на базі клінічної лікарні Мінська (Республіка Білорусь) провели рандомізоване дослідження 60 пацієнтів із хронічною судинно-мозковою недостатністю та визнали прихильність до препарату, добру його переносимість. Незважаючи на несприятливий інформаційний потік із засобів масової інформації, під час нашого дослідження ми не спостерігали відмову від призначення чи припинення прийому мельдонію. Хворих інформували про те, що турбуватися з приводу того, що препарат потрапив у перелік WADA як заборонений допінг, не варто, адже засоби, які допомагають хворим, часто відіграють допінгову роль у здорових спортсменів під час використання задля штучного покращення спортивних результатів. Наприклад, відомий триметазидин у 2014 році також включили у список WADA до розділу «Гормони і модулятори метаболізму». Сюди ж можна додати такі гормони: інсулін, соматотропін, кортизол та інші засоби впливу на метаболізм.

Отож, проведене нами клінічне дослідження виявило виняткові сприятливі ефекти додаткового поєданого лікування препаратами іпідакрину та мельдонію у хворих на ЦД-2 та супутньою серцево-судинною і неврологічною симптоматикою.

## Висновки

1. Аналіз клініко-неврологічних даних (тактильна чутливість, шкала неврологічних розладів NDS, запитальник по болю PainDETECT) засвідчує виразні позитивні зрушення під впливом додаткового призначення Іпигриксу хворим на ЦД-2 із супутньою серцево-судинною та неврологічною патологією.
2. Застосування Мілдронатом на тлі основної терапії ЦД-2 з Іпигриksom, крім позитивної динаміки змін тактильної чутливості, шкали неврологічних розладів NDS і запитальника по болю PainDETECT сприяло зниженню концентрації МАУ, креатиніну та збільшення показників ШКФ, що свідчить на користь нефропротекції та пом'якшення перебігу ендотеліальної дисфункції.
3. Супутнє використання Мілдронату хворими на ЦД-2 супроводжувалось зниженням рівня загального холестерину та ТГ, що забезпечило часткове відновлення ліпідного профілю й антиатерогенний ефект, відповідно.
4. Призначення Мілдронату хворим на ЦД-2 із проявами мікро- та макроангіопатії характеризувалось зниженням концентрації глюкози та рівня індексу НОМА-IR, що підтверджує здатність препарату впливати на вуглеводний обмін через підвищення чутливості тканин до інсуліну та покращення утилізації глюкози. Вміст інсуліну, HbA1c, кортизолу та лактату виявив тенденцію до зниження.
5. В обох групах спостерігали позитивні зрушення після проведеного лікування, та все ж поєднана терапія іпідакрину та мельдонію засвідчила значні переваги.

## Література

1. Arcaro G., Cretti A., Balzano S. Insulin causes endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2002; 105(5): 576-582.
2. Associated Press. WADA updates list of banned substances, USA Today (30 September 2015).
3. Ataman A.V. *Patologicheskaja fyziologija v voprosah y otvetah*. [Pathological physiology in questions and answers]. Kyev, Vyshha shkola. 2000:608. [in Ukrainian].
4. Baron R., Tölle T.R., Gockel U. A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: Differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*. 2009; 146 (1-2): P. 34-40.
5. Batushkin V.V. *Kliniko-patogenetychne obg'runtuvannja metabolichnoi' terapii' gostryh ta hronichnyh form IHS*. [Clinical and pathogenetic substantiation of metabolic therapy of acute and chronic forms of coronary heart disease]. *Zdorov'ja Ukrai'ny - Health of Ukraine*, 2016; 15: 58-59. [in Ukrainian].
6. Botker H.E., Frobert O., Moller N. Insulin resistance in cardiac syndrome X and variant angina: influence of physical capacity and circulating lipids. *American Heart Journal*. 1997; 134: 229-237.
7. Brines M., Dunne A.N., Velzen M. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. *Mol Med*. 2015; 20: 658-666.

8. Burchynskiy S.G. Strategyja nejrometabolicheskoj farmakoterapy u pacientov s arterial'noj gypertenzyej. [Strategy of neurometabolic pharmacotherapy in patients with hypertension]. Arteryal'naja gypertenzyja – Arterial hypertension, 2015; 6(44): 65-69. [in Ukrainian].
9. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. Pharmacol Research. 2016; 113; 771–780.
10. Damulin Y.V., Kamchatnov P.R., Radysh B.B. Ispol'zovanie ipidakrina (Aksamona) v nevrologicheskoy praktike. [Use of ipidakrin (Axamon) in neurological practice]. Trudnyj pacient – Difficult patient, 2007; 11(5): 15–20. [in Russian].
11. Damulin Y.V., Koberskaja N.N., Antonenko L.M. Vlijanie Mildronata na kognitivnye narushenija pri discirkuljatornoj jencefalopatii. [Effect of Mildronate on endothelium-dependent vasodilation in patients with chronic heart failure: a double-blind, cross-over study]. Nevrologicheskij zhurnal – Neurological Journal, 2006; 5(1): 1–6. [in Russian].
12. Dzerve V. Matisone D., Kukulis I. Partial inhibition of fatty acid oxydation increases the exercise tolerance of patients with peripheral arterial disease: the Mildronate Study. Seminars in Cardiovascular Medicine. 2009; 17: 3–12.
13. Geht B.M., Sanadze A.G. Miastenija: diagnostika i lechenie. [Myasthenia gravis: diagnosis and treatment]. Nevrol. Zhurnal – The neurologist. journal, 2003; 2(1): 10-14. [in Russian].
14. Geht B.M. Nejromidin v lechenii zabolevanij perifericheskogo nejromotornogo apparata. [Neuromidine in the treatment of diseases of the peripheral neuromotor apparatus]. Zhurnal sovremennoj medicyny – Journal of Modern Medicine. 2003; 2: 3-5. [in Russian].
15. Hasenova G.P., Kajshibaev N.S. Jefferektivnost' primenenija preparata Mildronat u bol'nyh s discirkuljatornoj jencefalopatiej ateroskleroticheskogo geneza. [Effectiveness of Mildronate use in patients with atherosclerotic dyscirculatory encephalopathy]. Medicina – Medicine, 2012; 5(119): 13–18. [in Russian].
16. Hlebodarov F.E., Mihin V.P. Rol' citoprotektorov v lechenii bol'nyh arterial'noj gipertoniej na fone terapii jenalaprilom. [Cytoprotector role in the management of arterial hypertension treated with of enalapril]. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal – Russian Cardiology Journal, 2009; 5: 46–50. [in Russian].
17. Hughes D. Meldonium and the Prohibited List. Aust Prescr. 2016; 39(3): 102.
18. Inoue F., Terada N., Nakajima H. Effect of sports activity on carnitine metabolism. Measurement of free carnitine, gamma-butyrobetaine and acylcarnitines by tandem mass spectrometry. J Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1999; 731(1): 83–88.
19. Kikhtyak O.P. Insulinochutlyvi tkanyny ta markery insulinorezystentnosti za cukrovogo diabetu typu 2. [Insulin sensitive tissues and insulin resistance markers in type 2 diabetes mellitus]. Klinichna ta endokrynna hirurgija – Clinical and endocrine surgery, 2010; 2(31): 58–63. [in Ukrainian].
20. Koroschetz J., Rehm S.E, Gockel U. Fibromyalgia and neuropathic pain--differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. BMC Neurol. 2011; 11: 55–65.
21. Kurjata A.V., Gejchenko V.P., Karavanskaja L.V. Jefferektivnost' yspol'zovanyja preparata metabolicheskogo dejstvujaja Myldronat v kompleksnoj terapii hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti s sohranenoj sistolycheskoj funkciej u bol'nyh s yshemycheskoj boleznu serdca y ee vlyjanye na funkcyonal'noe sostojanye endotelyja sosudov, uroven' ynsulyna y kortyzola. [The Efficacy of Mildronate Metabolic Medication in Combined Therapy of Chronic Heart Failure with Preserved Systolic Function in Patients with Coronary Heart Disease, and its Impact on Vessel Endothelial Function, the Level of Insulin and Cortisol]. Liky Ukraїny – Medications of Ukraine, 2011; 4 (150): 68–73. [in Ukrainian].
22. Lang T., Sesik M. Kak opisyvat' statistiku v medicine. Annotirovannoe rukovodstvo dlja avtorov, redaktorov i recenzentov. [How to describe statistics in medicine. Annotated guide for authors, editors and reviewers]. Prakt cheskaja medicina – Practical medicine, 2011: 480. [in Russian].
23. Liepinsh E., Skapare E., Svalbe B. Anti-diabetic effects of mildronate alone or in combination with metformin in obese Zucker rats. Eur. J. Pharmacol. 2011; 658: 277–283.
24. Lobanova M.V., Poletaeva L.V., Romanyuk S.S. Vlijanie mildronata na uroven' gljukozy krovi i glikirovannogo gemoglobina u bol'nyh saharnym diabetom tipa 2. [Effect of mildronate on blood glucose and glycated hemoglobin in type 2 diabetes mellitus]. Vestnik RGMU – Herald of the Moscow State Medical University, 2008; 2(61): 37–43. [in Russian].
25. Myshhenko T.S., Shestopalova L.F., Myshhenko V.N. Nejromydyn v terapii kognytyvnyh narushenij u postynsul'tnyh bol'nyh. [Neuromidin in the treatment of cognitive impairment in post-stroke patients]. Ukraїns'kyj visnyk psyhonevrologii – Ukrainian Journal of Psychoneurology, 2008; 16, 3(56): 12–15. [in Ukrainian].
26. Mizhnarodna Diabetichna Federacija (IDF), sajт. – Rezhim dostupu: <http://www.idf.org>.
27. Oellgaard J., Winther S.A., Hansen T.S. Trimethylamine N-oxide (TMAO) as a New Potential Therapeutic Target for Insulin Resistance and Cancer. Curr Pharm Des. 2017; 23(25): 3699–3712.
28. Pan'kiv V.I. Vyvchennja efektyvnosti preparatu Vazonat v kompleksnomu likuvanni hvoryh na cukrovyj diabet 2-go typu. [Study of the efficacy of Vazonat in comprehensive treatment of patients with diabetes mellitus type 2]. Mizhnarodnyj endokrynologichnyj zhurnal – International Endocrinology Journal, 2016; 4 (76): 80–86. [in Ukrainian].

29. Ponirakis G., Odriozola M.N., Odriozola S. NerveCheck for the Detection of Sensory Loss and Neuropathic Pain in Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2016; 12: 800–805.
30. Ponomarev V.V., Homichenko T.V., Krjukova O.V. Jeftektivnost' mildronata v lechenii pacientov s hronicheskoj sosudistoj mozgovoj nedostatochnost'ju. [Mildronatum effectiveness in patients with chronic vascular cerebral failure]. *Medicinskie novosti – Medical news*, 2013; 1: 51–54. [in Russian].
31. Romejko D.Y., Bilodid Y.K., Holodova E.A. Jeftektivnost' primenenija Nejromidina® v terapii diabeticheskoj distal'noj polinejropatii. [The efficacy of Neuromidin® in the treatment of diabetic distal polyneuropathy]. *Medicinskie novosti – Medical news*, 2009; 6: 82–85. [in Russian].
32. Roustit M., Loader J. Endothelial Dysfunction as a Link Between Cardiovascular Risk Factors and Peripheral Neuropathy in Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(9): 3401–3408.
33. Rozhdestvenskij D.A. Mel'donij-Mik® i Mildronat®: Osobennosti farmakologicheskogo dejstvija i jekvivalentnost'. [Meldonium-Mick® and Mildronate®: Features of Pharmacological Action and Equivalence]. *Lechebnoe delo – Medical treatment*, 2011; 6(22): 47–51. [in Russian].
34. Sattar N. Predicting type 2 diabetes: a role for novel parameters or simple prediction models? *Clinical laboratory.* 2005; 29(2): 7–11.
35. Schooneman M.G., Houten S.M., Soeters M.R. Acylcarnitines: reflecting or inflicting insulin resistance. *Diabetes.* 2013; 62: 1–8.
36. Sholomov I.I., Lutoshkina E.B., Gerasimov S.V. Nejroprotekcija v korrekcii nevrologicheskikh oslozhenij pri pervichnom gipotireoze. [Neurological complications in primary hypothyroidism and possibility of their correction]. *Farmateka – Pharmacy*, 2011; 16(229): 100–103. [in Russian].
37. Soroka N.F. Mildronat segodnja: renessans preparata ili ukreplenie pozicij v klinicheskoj praktike? [Mildronate nowadays: drug renaissance or positions strengthening in clinical practice]. *Novosti mediciny i farmacii – News of medicine and pharmacy*, 2012; 18(431): 50–54. [in Russian].
38. Stacenko M.E., Belenkova S.V., Sporova O.E. Vlijanie mildronata na pokazateli oksidantnogo stressa u bol'nyh saharnym diabetom 2-go tipa s diabeticheskoj perifericheskoj (sensomotornoj) nejropatiej. [Mildronate effects on oxidant stress in type 2 diabetic patients with diabetic peripheral (senso-motor) neuropathy]. *Terapevticheskij arhiv – Therapeutic archive*, 2007; 7: 39–42. [in Russian].
39. Stacenko M.E., Poletaeva L.V., Turkina S.V. Vozmozhnost' primenenija mildronata v terapii bol'nyh s diabeticheskoj perifericheskoj sensomotornoj nejropatiej. *Kly`n med.* 2010; 86 (9): 67–71. [in Russian].
40. Stokov Y.A., Fokina A.S., Golovacheva V.A. Algoritm lechenija diabeticheskoj polinevropatii. [Algorithm for the treatment of diabetic polyneuropathy]. *IDoctor.* 2013; 8–9: 15–16. [in Russian].
41. Stokov Y.A., Fokina A.S. Diabeticheskaja polinevropatija. [Diabetic polyneuropathy]. *Terapevticheskij spravochnik. Putevoditel' vrachebnyh naznachenij – Therapeutic reference book. Guidebook for medical appointments.* 2016; 3(1): 447 [in Russian].
42. Stokov Y.A. Nejromidin v lechenii diabeticheskoj nejropatii. [Neuromidin administration in the course of treatment of diabetic polyneuropathy]. *Nevrologicheskij zhurnal – Neurological Journal*, 2007; 6: 52–55. [in Russian].
43. Tretzel L., Görgens C. Analyses of Meldonium (Mildronate) from Blood, Dried Blood Spots (DBS) and Urine Suggest Drug Incorporation into Erythrocytes. *Int J Sports Med.* 2016; 37(6): 500–502.
44. Turkina S.V., Poletaeva L.V. Primenenie mel'donija v sostave kompleksnoj terapii u bol'nyh saharnym diabetom tipa 2 s perifericheskoj nejropatiej: rol' insulinorezistentnosti. [The use of meldonium as part of complex therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with peripheral neuropathy: the role of insulin resistance]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta – Vestnik Volgograd State Medical University*, 2015; 2(54): 120–123. [in Russian].
45. Verma S. Endothelin antagonism and insulin's vascular effects. *Hypertension.* 2002; 40 (6): 12.
46. Voronkov L.G., Shkurat Y.A., Lucak E.A. Vlijanie Mildronata na jendotelij-zavisimuju vazodilaciju u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju: dvojnoe slepoe perekrestnoe issledovanie. [Mildronate effect on endothelium-dependent vasodilatation in patients with chronic heart failure: a double blind cross-examination]. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii – Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2008; 2: 38–40. [in Russian].
47. Vsesvitnja organizacija ohorony (VOOZ), sajt. – Rezhym dostupu: [www.who.int/country/ukr/en](http://www.who.int/country/ukr/en).
48. WADA 2015 Monitoring Program. [wada-ama.org](http://wada-ama.org). WADA (1 January 2016).
49. Zaxarov V.V., Golovkova M.S. Opyt pryomenenija ypydakryna v lecheny sosudystyh kognytyvnyh narushenyj. [Experience of application of ipodacrin in the treatment of vascular cognitive impairment]. *Liky Ukraїny – Medicines of Ukraine*, 2009; 2(128): 97–101. [in Ukrainian].
50. Zhu Y., Zhang G. Efficacy and safety of mildronate for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, active-controlled phase II multicenter trial. *Clinical Drug Investigation.* 2013; 33(10): 755–760.

*Стаття надійшла 21.06.2018  
Після допрацювання 17.07.2018  
Прийнята до друку 8.08.2018*