

<https://doi.org/10.17116/jnevro2019119041115>

## Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами

Т.А. ВОРОНИНА, Е.А. ИВАНОВА\*

ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», Москва, Россия

В обзоре представлены данные о комбинированном использовании мексидола в сочетании с препаратами разных фармакотерапевтических групп. Обладая мультимодальным механизмом действия и широким спектром фармакологических эффектов, мексидол усиливает основное действие препаратов как в эксперименте, так и в клинике, повышает эффективность терапии, назначаемой пациентам согласно действующим федеральным стандартам, а также способствует снижению выраженности осложнений заболеваний. Представленные в обзоре данные об эффективности и патогенетической обоснованности курсовой комбинированной терапии мексидолом с другими препаратами свидетельствуют о целесообразности такого подхода для лечения цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, болезней нервной системы, открытоугольной глаукомы, алкогольной интоксикации и ряда других заболеваний.

**Ключевые слова:** мексидол, комбинированная терапия, свободные радикалы, перекисное окисление липидов, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, эпилепсия, глаукома, алкогольная интоксикация.

### Combined administration of mexidol with known medicines

T.A. VORONINA, E.A. IVANOVA

Research Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

This review summarizes the available data on the combined administration of mexidol with medicines of different pharmacotherapeutic groups. Mexidol has a multifaceted mechanism of action and exhibits a wide range of pharmacological effects. It enhances therapeutic effects of a variety of drugs in research and clinical settings, boosts the effectiveness of therapy prescribed in accordance with the applicable federal standards and contributes to reducing the severity of complications. Effectiveness data and pathogenetic considerations underpinning combination therapy with mexidol and other drugs suggest that this is a viable approach for treating cerebrovascular and cardiovascular diseases, diseases of the nervous system, open-angle glaucoma and alcohol intoxication as well as a number of other diseases.

**Keywords:** mexidol, combination therapy, free radicals, lipid peroxidation, ischemic stroke, myocardial infarction, ischemic heart disease, epilepsy, alcohol intoxication.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) — отечественный референтный (оригинальный) препарат — с успехом применяется в клинической и амбулаторной практике для лечения различных заболеваний. Мексидол является уникальным препаратом, обладающим мультимодальным механизмом действия и широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых по крайней мере на двух уровнях — нейрональном и сосудистом. Препарат дает выраженные нейропротекторный, противогипоксический, ноотропный, противоишемический, кардиопротекторный, антиатерогенный, вегетотропный, гиполлипидемический, гипогликемический, антистрессорный, анксиолитический, противосудорожный, антиалкогольный, гепатопротекторный, геропротекторный и другие фармакологические и клинические эффекты. Мексидол улучшает мозговое кровообращение, микроциркуляцию, жизнедеятельность различных систем организма, нарушенных при старении.

Широкий спектр фармакологических эффектов обуславливает применение препарата при различных заболеваниях. Мексидол используют в клинике при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, черепно-мозговой травме и ее последствиях, хронической ишемии мозга, синдроме вегетативной дистонии, когнитивных и тревожных расстройствах, абстинентном синдроме при алкоголизме, интоксикации антипсихотическими средствами, в составе комплексной терапии при открытоугольной глаукоме и острых гнойно-воспалительных процессах брюшной полости [1]. Мексидол является хорошо зарекомендовавшим себя лекарственным препаратом, включенным в федеральный стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга №1740н [2]. Показания к применению мексидола и режим его применения широко освещены в специализированной медицинской литературе, в том числе в медицинских справочниках [3, 4]. Мексидол дает терапевтический эффект в широком диапа-

зоне доз, и с повышением дозы увеличиваются выраженность и длительность эффекта и уменьшается латентный период его наступления. Выпускается мексидол в следующих формах: мексидол таблетки 125 мг по 30 и 50 штук в упаковке; мексидол форте таблетки 250 мг по 40 штук; ампулы 5% 2 мл по 10 штук; ампулы 5% 5 мл по 5 штук.

Мексидол оказывает влияние на процессы, которые являются базисными в повреждающем действии на клеточные структуры. Мексидол проявляет антиоксидантный, антигипоксанта́нный и мембранотропный эффекты [5–8], способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность [9], улучшает дыхание митохондрий и энергетический статус клетки [10–14]. Мексидол восстанавливает биохимические процессы в цикле Кребса, повышая интенсивность окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ, подавляет аскорбатзависимое (неферментативное) и НАДФН<sub>2</sub>-зависимое (ферментативное) железоиндуцируемое перекисное окисление липидов, значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижает активность индуцибельной NO-синтазы [9, 15], в высоких концентрациях способен связывать супероксидный анион-радикал [9]. Препарат оказывает мембранотропное действие: снижает вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны [8, 16]. Таким образом, мексидол через механизмы, способствующие восстановлению нейромедиаторного баланса, позитивной модуляции работы рецепторов, ионных каналов и мембраносвязанных ферментов, способен воздействовать на функционирование клеточных структур, связанных с развитием различных патологических состояний.

Комплекс эффектов мексидола и его способность оказывать влияние на различные мишени определяются химическим строением препарата, а именно наличием в структуре мексидола двух функционально значимых фрагментов: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и янтарной кислоты. Это сочетание обеспечивает хорошую проходимость мексидола через гематоэнцефалический барьер и его высокую биодоступность [17]. Показано, что препарат проникает внутрь нервных клеток и находится как в цитоплазматической, так и в митохондриальной фракциях [18].

Наличие 3-гидроксипиридина в структуре мексидола обеспечивает комплекс его антиоксидантных и мембранотропных эффектов, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов, что принципиально отличает мексидол от других препаратов, содержащих янтарную кислоту. По антиоксидантной активности мексидол превосходит эмоксипин и проксипин [19].

Наличие в структуре мексидола сукцината, который является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке и значим для многих процессов, протекающих в организме, отличает мексидол от других производных 3-гидроксипиридина, в частности эмоксипина. Известно, что сукцинат активирует специфический сукцинатный рецептор (SUCNR1/GPR91) и через этот механизм реализует свою сигнальную функцию, которая заключается в активации внутриклеточных сигнальных путей, индуцирующих PGC1 $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha) — ключевой регулятор митохондриогенеза и ангиогенеза. Установлено, что мексидол участвует в механизмах индукции ферментов энергопродуцирующей системы митохондрий. В эксперименте (метод Вестерн-блот-анализа) показано, что мексидол (40 мг/кг, курс) вызывает

индукцию сукцинатного рецептора SUCNR1 и PGC1 $\alpha$ , а также увеличивает уровень каталитических субъединиц дыхательных ферментов митохондрий (NDUFV2, SDHA, cyt b, COX1), АТФ-синтазы (ATP5A) и фактора роста эндотелия сосудов VEGF в коре головного мозга крыс [14]. При этом выраженность мексидол-индуцированной экспрессии митохондриальных ферментов зависит от дозы и продолжительности введения препарата. Таким образом, мексидол обладает энерготропным действием, способностью стимулировать церебральный митохондриогенез и ангиогенез, что является ключевым компонентом механизма его нейропротекторного действия.

В последние годы показано, что важными компонентами механизма действия мексидола при гипоксии является его воздействие на транскрипционные факторы Nrf2 и HIF-1 $\alpha$ . Известно, что на изменение соотношения восстановленных и окисленных SH-групп в белках реагирует редокс-чувствительный транскрипционный фактор NF-E2-related factor 2 (Nrf2), экспрессия которого повышается при развитии окислительного стресса, что способствует защите клетки от воздействия свободных радикалов [20]. Установлено, что мексидол в условиях циркуляторной гипоксии, вызванной у крыс односторонней окклюзией общей сонной артерии, способствует активации синтеза транскрипционного фактора Nrf2 и повышает его экспрессию в клетках коры лобной доли головного мозга животных [21]. Наряду с этим показано, что мексидол в условиях этой же модели циркуляторной гипоксии увеличивает в лобной коре головного мозга крыс экспрессию транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$ , что способствует повышению экспрессии генов, которые обеспечивают адаптацию клетки к недостатку кислорода [22]. Известно, что транскрипционный фактор HIF-1 $\alpha$  стимулирует эритропоэз и ангиогенез, ферменты гликолиза, а также регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза и липогенеза [23].

Мексидол оказывает влияние на разные звенья свободнорадикальных процессов в биомембранах и внутри клетки. Показано, что мексидол ингибирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает повышенный при патологии уровень NO в мозге, а с другой стороны, он повышает активность антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, ответственных за нейтрализацию активных форм кислорода [5, 6, 8, 16, 24–27]. Мексидол достоверно подавляет как аскорбатзависимое — неферментативное, так и НАДФН<sub>2</sub>-зависимое — ферментативное железоиндуцируемое ПОЛ в гомогенатах мозга [9]. Мексидол умеренно подавляет активность NOS индуцибельной изоформы [9]. Так как при патологических состояниях повышается активность в основном индуцибельной изоформы, то данный эффект мексидола может играть существенную роль в повышении резистентности нейронов к гипоксии.

Преимуществом мексидола в сравнении с другими препаратами с антиоксидантным действием является то, что в отличие от них мексидол в высоких концентрациях не оказывает прооксидантного действия [9], тогда как кудесан [9] и аскорбиновая кислота [28] при повышении дозы могут давать прооксидантный эффект.

Показано, что при различных патологиях процессы ПОЛ и другие воздействия приводят к нарушению структурно-функционального состояния мембраны и в резуль-

тате — к ее деполяризации, увеличению вязкости липидного бислоя и изменению функционирования рецепторов и ферментов. Искажается четкая упорядоченная бислоевая структура мембран, и изменяется клеточный метаболизм. Нарушение мембранной организации липидного бислоя обуславливает изменение конформации мембранных белков, баланса их взаимодействия, что отражается на работе ионных каналов, сродстве рецепторов с лигандами, сопряжении рецепторных комплексов между собой и с ферментными системами и т.д.

Мексидол обладает выраженным мембранотропным действием и оказывает влияние и на это звено патологического процесса. Он повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита) и снижает соотношение холестерин/фосфолипиды, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах; вызывает перемещение структурных переходов в область низких температур, т.е. уменьшение вязкости мембраны и увеличение ее текучести, повышает соотношение липид—белок [8, 16, 29, 30]. Благодаря антиоксидантному и мембранотропному действию мексидол оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и рецепторные комплексы, в частности ГАМК-бензодиазепиновый, ацетилхолиновый, изменяя их конформацию и усиливая способность к связыванию с лигандами.

Таким образом, антиоксидантные свойства мексидола, его способность позитивно модулировать функционирование рецепторов, мембраносвязанных ферментов и ионных каналов и за счет этого улучшать их взаимодействие с эндогенными и экзогенными лигандами во многом объясняет уникальные эффекты, наблюдаемые при комбинированном применении мексидола с другими базисными препаратами. При комбинации мексидола с препаратами различной направленности действия наблюдаются ярко выраженное потенцирование основного специфического действия базисного препарата, уменьшение его побочных эффектов и улучшение спектра фармакологических эффектов основного препарата [31].

В эксперименте на животных показано, что при оценке анксиолитического эффекта в тесте конфликтной ситуации комбинации феназепама в малой дозе 0,3 мг/кг (эффект 12%) с мексидолом в дозе 25 мг/кг (эффект 0%) наблюдается существенное усиление действия анксиолитика (до 75%). Аналогичный по выраженности анксиолитический эффект выявляется при использовании одного феназепама в 7 раз более высокой дозе 2 мг/кг. Кроме того, при комбинации малых доз феназепама и мексидола полностью отсутствуют побочные эффекты, выражающиеся в виде седации и миорелаксации. Феназепам в дозе 2 мг/кг вызывает неврологический дефицит, который проявляется в нарушении координации движений, миорелаксации, седации, ухудшении обучения и памяти, тогда как при комбинации феназепама в дозе 2 мг/кг с мексидолом (25 мг/кг) эти побочные эффекты отсутствуют [31].

Способность мексидола ослаблять нежелательные эффекты, возникающие при применении нейролептиков и алкоголя [31—33], послужила основанием для использования препарата в лечебной практике в качестве отрезвляющего средства, а также при абстинентном синдроме при алкоголизме и интоксикации антипсихотическими средствами.

На модели хронической очаговой кобальтовой эпилепсии у крыс установлено, что при комбинированном

применении в малых дозах фенитоина (20 мг/кг) и мексидола (25 мг/кг) наблюдается выраженный противосудорожный эффект, который проявляется в достоверном снижении как числа, так и длительности эпилептических разрядов в коре, гипоталамусе и гиппокампе, тогда как отдельно используемые в этих дозах препараты не изменяют число и длительность эпилептических разрядов в структурах мозга крыс [5]. Выраженный достоверный противосудорожный эффект на этой модели получен и при комбинации в малых неэффективных дозах фенобарбитала (5 мг/кг) и мексидола (25 мг/кг). Использование этой комбинации вызывает ослабление эпилептиформной активности как в ипсилатеральных, так и в зеркальных очагах — контралатеральной коре и подкорковых структурах [8].

Таким образом, данные о механизме действия мексидола и имеющиеся экспериментальные исследования обосновывают целесообразность комбинированного применения мексидола с базисными лекарственными средствами при различных заболеваниях.

Одним из социально наиболее значимых направлений фармакотерапии является терапия цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, которые на сегодняшний день, так же как и в предыдущие годы, занимают первое место среди причин смертности населения в нашей стране [34, 35]. Ведущая роль среди сердечно-сосудистых заболеваний принадлежит инсульту, и среди всех видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга.

Терапия инсульта в Российской Федерации осуществляется в соответствии с действующим стандартом [2] специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.12 №1740н.

Выделяют три основные направления терапии инсульта, первое из которых — улучшение перфузии тканей мозга, второе — нейропротективная терапия, третье — репаративная терапия [34—37]. Тактика реперфузионной терапии определяется патогенетическим вариантом развития инсульта, и осуществление активной реперфузии возможно только в стационаре после проведения ряда диагностических процедур по определению размеров и характера ишемизированной территории и исключения геморрагического компонента поражения. Нейропротекция — вариант патогенетической терапии инсульта, направленный на защиту тканей мозга от повреждающих их воздействий, и может использоваться на догоспитальном этапе терапии инсульта, в том числе при возможном его геморрагическом характере. Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов некротической гибели клеток и проводится с первых минут до 3 дней. Вторичная нейропротекция направлена на борьбу с отдаленными последствиями ишемии и прерывание отсроченных механизмов смерти клеток, к которым относят избыточный синтез оксида азота и оксидативный стресс; активацию микроглии и связанный с ней дисбаланс цитокинов, иммунные сдвиги, локальное воспаление, нарушение микроциркуляции; трофическую дисфункцию и апоптоз [38]. Вторичную нейропротективную терапию начинают спустя 3—6 ч после инсульта и продолжают не менее 7 дней [36]. После формирования морфологических инфарктных изменений в тканях все большее значение приобретает репаративная терапия, направленная на улучшение питания здоровых тканей, окружающих зону ишемии, и на активацию образования полисинаптических связей в головном мозге. При

этом грань между нейропротективной и репаративной терапией условна.

Вследствие механизма действия мексидола его применение в комплексной терапии ишемического инсульта (ИИ) патогенетически обосновано, так как при ишемии мозга активация свободнорадикальных процессов приводит к развитию оксидантного стресса, являющегося одним из универсальных механизмов повреждения тканей [39], и концепция нарушения мозгового кровообращения и дисрегуляции системы гемостаза как универсального патогенетического фактора развития ИИ является действующей в ангионеврологии [40]. При этом использование мексидола в комплексной терапии ИИ возможно по всем трем описанным выше направлениям фармакотерапии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

В клинической практике показано, что назначение мексидола вместе с тромболитической терапией (ТЛТ) повышает ее эффективность у пациентов с ИИ [41]. Этим пациентам, помимо основной ТЛТ, глицина и магния сульфата, был назначен мексидол в дозе 500 мг в сутки внутривенно капельно в течение 21 сут. Кроме того, больным мексидол вводили и на догоспитальном этапе бригады скорой медицинской помощи в дозах от 200 до 500 мг внутривенно струйно. Применение мексидола в комплексе с ТЛТ по этой схеме позволило уменьшить размеры ишемического очага, увеличить терапевтическое окно для ТЛТ и сократить число соматических осложнений у пациентов с ИИ. При этом комбинированное применение ТЛТ и мексидола не только уменьшило выраженность неврологического дефицита, но и снизило реакцию системного воспаления (достоверное снижение на фоне лечения скорости оседания эритроцитов — СОЭ, лейкоцитов, С-реактивного белка), таким образом предупреждая вторичные повреждения мозговой ткани, связанные с реперфузией. В качестве подведения итога этого клинического исследования [41] сделано заключение, что раннее использование мексидола в добавление к ТЛТ способствует предупреждению развития завершеного инфаркта и увеличивает положительные исходы по показателям неврологической недостаточности и социальной адаптации; а отсутствие соматических осложнений на фоне мексидола позволяет считать назначение этого препарата наиболее оправданным у больных с ОНМК, которым грозит развитие осложнений, с отягощенным анамнезом и нуждающихся в длительной реабилитации [41]. Повышение эффекта ТЛТ при меньшей частоте развития геморрагических трансформаций у пациентов с ИИ разной степени тяжести за счет ее дополнения мексидолом зарегистрировано и при внутривенном введении препарата в дозе 200 мг только на догоспитальном этапе терапии [42].

Эффективность мексидола в остром периоде ИИ в каротидной системе атеротромботического или кардиоэмболического патогенетического типа, особенно при раннем (до 6 ч) назначении препарата, продемонстрирована в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ИИ на фоне получения ими унифицированной базисной терапии в соответствии с рекомендациями Европейской инициативной группы по проблеме инсульта и 1 г глицина (сублингвально, в течение первых суток) [43]. Пациентам был назначен мексидол в дозе 300 мг/сут: в первые 3 сут внутривенно капельно; затем внутримышечно по 100 мг (2,0 мл 5% раствора) 3 раза в сутки до 14-х суток от начала заболевания. Кроме того, в

этом исследовании был уточнен механизм действия препарата в клинических условиях. Установлено, что в крови пациентов с ИИ мексидол повышает активность как ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), так и фермента дыхательной цепи митохондрий — сукцинатдегидрогеназы [43].

Эффективность мексидола в комплексной терапии ИИ подтверждена в клиническом исследовании у пациентов, поступивших в госпитальное отделение до 48 ч от начала заболевания [44]. Мексидол назначали по следующей схеме: 1—5-е сутки — 2-кратное внутривенное капельное введение в дозе 300 мг с интервалом 12 ч; 6—8-е сутки — 100 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки с интервалом 12 ч; 9—10-е сутки — внутримышечное введение препарата в дозе 100 мг однократно в сутки. Установлено, что при используемой схеме терапии у пациентов с ИИ мексидол повышает удельный вес больных, которые по окончании курса лечения имеют независимую двигательную активность. Кроме того, в этом исследовании показано, что мексидол повышает активность эндогенной системы антиоксидантной защиты, снижает уровень продуктов свободнорадикального окисления (СРО) липидов и метаболизм оксида азота в крови пациентов с ИИ.

Назначение мексидола в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ рекомендовано и на основании результатов другого рандомизированного клинического исследования — рандомизированного двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ (ЭПИКА). Было показано, что при добавлении к стандартной схеме терапии мексидола по схеме: по 500 мг в сутки внутривенно капельно в течение 10 дней с последующим приемом таблеток (125 мг) по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 8 нед — у пациентов наблюдали улучшение качества жизни, устранение неврологического дефицита [45]. При этом исследователи отметили выраженное положительное воздействие терапии мексидолом у больных с сопутствующим сахарным диабетом. Показано, что мексидол при назначаемой схеме у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ имеет сопоставимый с плацебо профиль безопасности.

Для эффективной терапии инсульта необходимо комплексное использование лекарственных средств, перекрывающее по возможности как можно большее число патоморфологических вариантов инсульта. При комплексном использовании глиатилина и мексидола у пациентов с ИИ, получавших базисную терапию в сочетании с глиатилином (1 г/сут в течение 9 дней) и мексидолом (4 мл 5% раствора на физиологическом растворе внутривенно 2 раза в сутки в течение 10 дней), в сравнении с группой больных, которым была прописана только базисная терапия, повышалась эффективность терапии ОНМК: снижалась смертность и улучшалось качество жизни этих пациентов. Комбинация глиатилина с мексидолом при назначении по описанной схеме оказывала пробуждающее действие на больных, находящихся в коме, ускоряла восстановление речи пациентов с ИИ, поэтому она может быть рекомендована для лечения больных с острым ИИ, в том числе пациентов с тяжелыми нарушениями сознания (4—8 баллов по шкале комы Глазго) [36].

У пациентов в остром периоде ИИ на фоне базисной терапии (назначение дезагрегантов, гипотензивных препаратов, витаминов группы В) показана эффективность мексидола и в сочетании с ноотропным средством — церебролизатом [46]. В этом исследовании пациенты с первичным ИИ, поступившие в течение первых 12 ч после дебюта заболевания, были разделены на три группы: больные, в дополнение к базисной терапии получавшие мексидол по 500 мг внутривенно капельно и церебролизат по 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней; пациенты, в дополнение к базисной терапии получавшие церебролизат по 1 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней; пациенты, получавшие только стандартную базисную терапию. При этом каждую из групп пациентов подразделили на две подгруппы: пациенты со среднетяжелым ИИ и пациенты с тяжелым ИИ (по шкале Оргогосо). У пациентов с тяжелым инсультом наряду с выраженным неврологическим дефицитом наблюдали статистически значимые, относительно группы пациентов со среднетяжелым инсультом, изменения липидного спектра (повышение общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности), интенсификацию СРО липидов, повышение уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, зарегистрирована гиперфибриногенемия. Назначение пациентам как церебролизата, так и комбинации церебролизата с мексидолом в дополнение к базисной терапии усиливало ее эффективность, при этом наиболее выраженное уменьшение степени неврологического дефицита и нормализация патологических изменений биохимических параметров у пациентов со среднетяжелым ИИ и тяжелым ИИ зафиксированы при использовании комплекса базисной терапии в сочетании с применением мексидола и церебролизата [46].

Таким образом, применение мексидола в комбинированной терапии острого периода ИИ оправдано, так как его назначение в дополнение к ТЛТ позволяет расширить окно ТЛТ и снизить вероятность соматических осложнений на ее фоне; дополнение базисной терапии мексидолом или комбинацией мексидола с ноотропами (глиатилином, церебролизатом) усиливает эффективность терапии когнитивного и неврологического дефицита и нормализацию биохимических показателей у пациентов с ИИ.

Эффективность мексидола в сочетании с другим ноотропным средством, так же как и церебролизат (гидролизат головного мозга крупного рогатого скота), являющимся препаратом мозговой ткани животных, церебролизином (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи), показана у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) II стадии на фоне назначения им базовой терапии антиагрегантами и при необходимости адекватной антигипертензивной терапии [47]. Эти пациенты получали комбинированную терапию мексидолом (125 мг 3 раза в день внутрь в течение 6 нед) и церебролизином (5 мл 1 раз в день внутримышечно 20 дней) двумя курсами с интервалом 3 мес после окончания приема мексидола. После двух курсов терапии у них наблюдали снижение уровня тревоги и депрессии, улучшение когнитивных функций; уменьшение выраженности расстройств динамической и статической координации и мышечного тонуса по пирамидному типу и, кроме того, снижение интенсивности жалоб, причем более выраженно — после первого курса лечения. У пациентов с ХИМ II стадии, не получавших терапию мексидолом и церебролизином, зарегистрированы нарушения микроэлементного статуса, о которых судили,

анализируя образцы волос: сниженное содержание цинка и селена; повышенный уровень марганца, магния, натрия, лития и хрома. Два курса комплексной терапии антиоксидантом в сочетании с ноотропом способствовали нормализации показателей микроэлементного баланса [47].

Мексидол в комбинации с амлодипином при назначении курсом в течение 1,5 мес (мексидол в суточной дозе 375 мг, разделенной на три приема; амлодипин в суточной дозе 5 мг однократно) эффективен в терапии начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга и начальных стадий дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза. У пациентов (работники угледобывающей промышленности) снижались выраженность основных клинических симптомов, таких как головная боль, астения, нарушения памяти и эмоциональные нарушения, и частота жалоб [48].

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии на фоне курса лечения мексидолом (4 мл 5% раствора внутривенно струйно ежедневно в течение 10 дней) в комбинации с базисной терапией (ацетилсалициловая кислота 75 мг внутрь, 10 мл 20% раствора пирацетама внутримышечно в течение 10 дней ежедневно; при необходимости — вазодилататоры, гипотензивные средства и симптоматическая терапия) наблюдали тенденцию к повышению эффективности терапии. Назначение мексидола способствовало улучшению кожной микрогемодинамики и нормализации уровня цинка, являющегося кофактором активного центра супероксиддисмутазы и сниженного в крови этих больных [49]. Сочетанное применение мексидола с бисопрололом способствует более эффективной коррекции артериального давления и уменьшению дозы бета-адреноблокатора у больных молодого возраста [50].

Мексидол целесообразно назначать в дополнение к вальпроату натрия при лечении и профилактике вторично-генерализованных припадков у пациентов с эпилепсией [51]. Эффективность назначения мексидола с целью снижения частоты и тяжести приступов у пациентов с фокальной формой эпилепсии выявлена в 2-летнем клиническом исследовании при комплексной терапии мексидолом с вальпроатом натрия по следующей схеме применения мексидола: 200 мг в сутки ежедневно внутримышечно в течение 12 дней дважды в год [51]. У пациентов с фокальной эпилепсией с медикаментозной ремиссией приступов на фоне терапии вальпроатом натрия курсовое назначение мексидола (100 мг в сутки ежедневно струйно 10 дней, 100 мг в сутки ежедневно внутримышечно 10 дней; 125 мг 3 раза в сутки последующие 4 нед) способствовало снижению количества приступов и уровня реактивной тревожности [52].

Мексидол при назначении в качестве дополнительного средства (200 мг внутривенно капельно ежедневно в течение 10 дней, далее 125 мг 3 раза в сутки перорально 4 нед) пациентам с эпилепсией, фармакорезистентным к битерапии базовыми противоэпилептическими препаратами в адекватных суточных дозах (карбамазепин + вальпроат; карбамазепин + ламотриджин), снижал частоту всех видов эпилептических приступов [53]. В курсе терапии посттравматической эпилепсии мексидол (125 мг 2 раза в день перорально) при добавлении к подобранным противоэпилептическим средствам потенцирует их противосудорожный эффект. На фоне препарата на ЭЭГ снижается эпилептиформная активность и наблюдается улучшение нейропсихологических показателей [54].

Мексидол усиливает эффективность терапии панических расстройств антидепрессантами. При добавлении мексидола (суточная доза 375 мг ежедневно в течение 2 нед) к назначенному пациентам с паническими расстройствами и диссомническими нарушениями флувоксамину зарегистрирован более выраженный противотревожный и нормализующий сон эффект, чем на фоне монотерапии флувоксамином [55].

При ишемической болезни сердца (ИБС), нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда вследствие ишемии миокарда усиливаются процессы ПОЛ в митохондриях кардиомиоцитов. Уменьшение в клетке кислорода приводит к всплеску образования свободных радикалов [56]. Чем более выражено образование свободных радикалов в тканях пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, тем больше у них выявляется факторов риска, среди которых наибольшее значение имеют дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет [57–59]. При реперфузии миокарда активация ПОЛ в свою очередь приводит к усилению образования из оксида азота при взаимодействии с супероксид-ионом пероксинитрита, который обладает высокой цитотоксичностью [60]. Развивающийся дефицит эндотелиального оксида азота провоцирует ангиоспазм, и под воздействием свободных радикалов снижается чувствительность NO-рецепторов эндотелия [61, 62]. В результате этих процессов происходит увеличение зоны некроза миокарда [62]. Мексидол, уменьшая образование активных форм кислорода, усиливая активность антиоксидантной системы и ликвидируя митохондриальную дисфункцию, обладает способностью оказывать благотворное влияние на описанные выше звенья патогенеза ишемии миокарда.

Мексидол показан к назначению в составе комплексной терапии острого инфаркта миокарда [1, 63]. Результаты рандомизированного клинического исследования эффективности мексидола у пациентов с нестабильной стенокардией и острым инфарктом миокарда, получавших традиционную терапию пролонгированными нитратами, антагонистами кальция, бета-адреноблокаторами, свидетельствуют о том, что препарат ускоряет стабилизацию стенокардии, уменьшает выраженность ангинозных приступов у больных с прогрессирующей стенокардией; ограничивает зоны некроза, обеспечивая профилактику нарушений ритма и рецидивов болевого синдрома у больных с инфарктом миокарда [63]. Мексидол не только увеличивает эффективность традиционной терапии инфаркта миокарда, но и нивелирует развивающиеся на его фоне осложнения. Установлено, что у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST* с развившимся осложнением — острым почечным повреждением — мексидол (курс терапии препаратом на фоне стандартной терапии инфаркта миокарда — парентерально внутривенно капельно в суточной дозе 750 мг в течение 10 дней) улучшал функциональное состояние почек. Уже через 48 ч после начала терапии мексидолом у этих пациентов снижался повышенный уровень биомаркеров почечного повреждения: креатинина и цистатина С в крови и нейтрофильного желатиназного липокалина (NGAL) в моче [62].

По сравнению с больными, получавшими только стандартную терапию, у пациентов с острым коронарным синдромом (как с нестабильной стенокардией, так и с инфарктом миокарда), которым в дополнение к традиционной терапии назначали курс мексидола, зарегистрировано более быстрое купирование и более мягкое течение болево-

го синдрома. При этом отмечено, что препарат не оказывал негативного влияния на биохимические показатели и количество тромбоцитов в крови пациентов [56].

У пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа добавление к стандартной терапии ИБС (нитраты, бета-адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, мочегонные и седативные препараты по показаниям) курсового назначения мексидола (первые 5 дней внутривенно 200 мг 1 раз в сутки, следующие 7 дней — внутримышечно 2 раза в сутки 200 мг, далее — перорально 125 мг 3 раза в сутки до выписки из стационара и после выписки в течение 3 мес) приводило к значительному повышению эффективности терапии ИБС. По сравнению с группой больных, получавших только базисную терапию, на фоне мексидола частота острого инфаркта миокарда снизилась в 3,1 раза, нестабильной стенокардии — в 1,5 раза, госпитализаций — в 2,7 раза. Эффективность лечения пациентов, получавших мексидол на фоне базовой терапии ИБС, приводила к сокращению срока их пребывания в стационаре [59].

Активация ПОЛ является патогенетическим звеном развития оптической нейропатии, чем обусловлен интерес к изучению влияния препаратов-антиоксидантов на офтальмологический статус при глаукоме. В проспективном рандомизированном простом «слепом» контролируемом клиническом исследовании изучена эффективность 2-недельного внутривенного курса мексидола (300 мг в сутки), эмоксипина (150 мг в сутки) и реамберина (400 мл 1,5% раствора в сутки) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на фоне ее терапии согласно федеральному стандарту [64]. Из исследуемых антиоксидантов мексидол оказывал наиболее благоприятное влияние на состояние пациентов, через 2 нед от начала терапии, увеличивая суммарное поле зрения и снижая порог электрической чувствительности зрительного нерва. Включение курсового введения эмоксипина в схему комплексной терапии ПОУГ приводило к уменьшению горизонтального размера слепого пятна на 14-е сутки лечения, но этот эффект препарата нивелировался через 3 мес после завершения инфузионной терапии. Реамберин не только не оказывал ретинопротекторного действия, но и проявил проатерогенный эффект [64]. В клиническом исследовании, посвященном оценке комплексной терапии мексидолом (препарат назначали внутримышечно двум группам пациентов: в 1-й группе в дозе 100 мг в сутки; во 2-й — 300 мг в сутки) и пикамилоном (50 мг 3 раза в день) ПОУГ I–III стадий, выявлено, что мексидол дозозависимо повышает эффективность лечения. В этом исследовании также подтверждена безопасность препарата: отмечена его хорошая переносимость при ежедневном внутримышечном введении в дозах 100–300 мг в сутки в течение 14–21 дня у пациентов с ПОУГ [65].

Применение антиоксидантов перспективно и в терапии острой алкогольной интоксикации. Так, у пациентов с диагнозом «токсическое действие этанола средней тяжести» в венозной крови значительно увеличена концентрация продуктов ПОЛ и снижена активность ферментов антиоксидантной системы. При добавлении к рекомендованной стандартной терапии этого патологического состояния мексидола и глицина (мексидол в дозе 500 мг внутривенно болюсно медленно 2 раза в сутки, глицин в дозе 500 мг сублингвально 3 раза в сутки) тяжесть состояния пациентов снижалась к 3-м суткам терапии достоверно более выра-

женно, чем при назначении только стандартной терапии [66]. При терапии пациентов с острой алкогольной интоксикацией (добавление к стандартной терапии мексидола в дозе 250 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки, глицина в дозе 500 мг сублингвально 3 раза в сутки) установлено, что к 3-м суткам лечения у этих пациентов происходит полное восстановление ментальных функций [67].

Таким образом, механизм действия мексидола обуславливает широкий спектр его применения при лечении различных заболеваний и эффективность назначения в комбинации с другими препаратами. Мексидол потенцирует действие различных лекарственных препаратов, применяемых согласно действующим федеральным стандартам, усиливает эффективность терапии и способствует снижению выраженности осложнений заболеваний. Эффективность и патогенетическая обоснованность курсовой комбинированной терапии мексидолом с другими препаратами свидетельствует о целесообразности такого

подхода для лечения и профилактики различных заболеваний, в частности цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, болезней нервной системы, открытоугольной глаукомы и алкогольной интоксикации. За более чем 20-летнюю клиническую практику мексидол неоднократно доказывал свою эффективность и высокий профиль безопасности у пациентов как с хроническими, так и с острыми состояниями, поэтому по праву считается этапом антиоксидантной нейроцитопротекции.

Представленные в настоящем обзоре данные, подтвержденные экспериментальными и клиническими исследованиями, еще раз подчеркивают высокую эффективность и патогенетическую оправданность курсовой комбинированной терапии мексидолом с другими базисными препаратами при различных заболеваниях.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мексидол для инъекций — официальная\* инструкция по применению. Ссылка активна на 20.02.19. [Mexidol for injection — official\* instructions for use. Accessed February 20, 2019. (In Russ.)]. [https://medi.ru/instrukciya/mexidol-dlya-inektsij\\_2601/](https://medi.ru/instrukciya/mexidol-dlya-inektsij_2601/)
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.12 №1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Ссылка активна на 20.02.19. [Приказ Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 29.12.12 g. №1740n «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri infarkte mozga». Accessed February 20, 2019. (In Russ.)]. <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970>
3. Регистр лекарственных средств России. Ссылка активна на 20.02.19. [Registrl lekarstvennyh sredstv Rossii. Accessed February 20, 2019. (In Russ.)]. [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_679.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_679.htm)
4. Справочник лекарственных средств VIDAL. Ссылка активна на 20.02.19. [Spravochnik lekarstvennyh sredstv VIDAL. Accessed February 20, 2019. (In Russ.)]. [https://www.vidal.ru/drugs/mexidol\\_\\_39928](https://www.vidal.ru/drugs/mexidol__39928)
5. Воронина Т.А. Новые направления поиска ноотропных препаратов (проблемная статья). *Вестник РАМН*. 1998;(1):16-21. [Voronina TA. Novye napravleniya poiska nootropnyh preparatov (problemnaya stat'ya). *Vestnik RAMN*. 1998;(1):16-21. (In Russ.)].
6. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные эффекты и механизм действия. *Психофармакология и биологическая наркологию*. 2001;1(1):2-12. [Voronina TA. Antioxidant Mexidol. The basic neuropsychotropic effects and mechanism of action. *Psychopharmacology and Biological Narcology*. 2001;1(1):2-12. (In Russ.)].
7. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейрорепропсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;180(6):1-4. [Voronina TA. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka*. 2009;180(6):1-4. (In Russ.)].
8. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М.: Изд-во Ин-та биомед. химии; 1995. [Dyumaev KM, Voronina TA, Smirnov LD. *Antioxidanty v profilaktike i terapii patologij CNS*. M.: Izd-vo In-ta biomed. himii. 1995. (In Russ.)].
9. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35-39. [Shchul'kin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity *in vitro*. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(2):35-39. (In Russ.)].
10. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1993;115(3):259-260. [Luk'yanova LD, Atabaeva RE, Shepeleva SYu. Antihypoxic effects of some 3-hydroxypyridine derivatives in isolated rat myocardium. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1993;115(3):259-260. (In Russ.)].
11. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии. *Вестник РАМН*. 2000;9:3-12. [Luk'yanova LD. Sovremennye problemy gipoksii. *Vestnik RAMN*. 2000;9:3-12. (In Russ.)].
12. Яснецов В.В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2009;2:72-73. [Yasneceov VV. Vliyaniye nekotorykh nejrotroponnyh veshchestv na dyhanie mitohondrij kletok golovnogo mozga krysa. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta*. 2009;2:72-73. (In Russ.)].
13. Яснецов В.В. Защитное действие производных 3-гидроксипиридина при экстремальных воздействиях. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2007;41(6):5-12. [Yasneceov VV. Protective effect of 3-hydroxy-pyridine derivatives in extreme conditions. *Авиакосмическая и Экологическая Медицина*. 2007;41(6):5-12. (In Russ.)].
14. Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Новые аспекты энерготропного действия мексидола. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018;62(4):42-46. [Kirova YuI, Germanova EL. New aspects of the energy-tropic action of mexidol. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2018;62(4):42-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.04.36-40>
15. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86-90. [Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(12):86-90. (In Russ.)].
16. Voronina TA. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. *Neuropharmacology*. 1992;2:51-108.
17. Сариев А.К., Жердев В.П., Дворянинов А.А., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Фармакокинетика водорастворимого антиоксиданта из класса 3-оксипиридина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1986;3:325-327. [Sariev AK, Zherdev VP, Dvoryaninov AA, Voronina TA, Smirnov LD. Farmakokinetika vodorastvorimogo antioksidanta iz klassa 3-oksipiridina. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1986;3:325-327. (In Russ.)].
18. Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Распределение мексидола в структурах головного мозга, его клеточных элементах и субклеточных фракциях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(8):70-73. [Shchul'kin AV, Yakusheva EN, Chernykh IV. The distribution of mexidol in the rat's brain and its subcellular fractions. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(8):70-73. (In Russ.)].
19. Усанова А.А., Инчина В.И., Зорькина А.В. Цитопротекторы в коррекции сочетанных метаболических нарушений. Саранск: Вектор-принт; 2009. [Usanova AA, Inchina VI, Zor'kina AV. *Citoprotektory v korrektsii sochetannyh metabolicheskikh narushenij*. Saransk: Vektor-print; 2009. (In Russ.)].

20. Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-Related Factor 2 Pathway: a Novel Strategy for Traumatic Brain Injury. *Molecular Neurobiology*. 2018;55(2): 1773-1785. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0456-z>
21. Якушева Е.А., Мыльников П.Ю., Черных И.В., Шулькин А.В. Влияние мексидола на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(5):63-67. [Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. An effect of mexidol on the expression of the transcription factor Nrf2 in cerebral cortex in ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118(5):63-67. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181186163-67>
22. Якушева Е.А., Мыльников П.Ю., Черных И.В., Шулькин А.В. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 $\alpha$ , в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;10:62-66. [Yakusheva EN, Mylnikov PYu, Chernykh IV, Shchulkin AV. Mexidol effect on the factor induced by hypoxia HIF-1 $\alpha$  expression in the rat cerebral cortex in its ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;10:62-66. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171017101>
23. Semenza GL. O<sub>2</sub> regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF1. *Journal of Applied Physiology*. 2004;96(3): 1173-1177. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00770.2003>
24. Кузнецов Ю.В., Матюшин И.А., Смирнов Л.Д., Яснецов Вик.В. Исследование антиокислительной активности новых аналогов этилметилгидроксипиридина сукцината и производных гидроксипиридинобензимидазола. *Вестник новых медицинских технологий*. 2006;13(3):9-10. [Kuznetsov YuV, Matyushin IA, Smirnov LD, Yasnecov ViK. Issledovanie antiokislitel'noj aktivnosti novykh analogov ehilmetilgidroksipiridina sukcinata i proizvodnykh gidroksipirididobenzimidazola. *Vestnik Novykh Medicinskih Tekhnologij*. 2006;13(3):9-10. (In Russ.)].
25. Bashkatova V, Narkevich V, Vitkova G, Vanin A. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during pentylenetetrazole-induced epileptiform model seizures. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2003;27:487-492. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00037-X](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00037-X)
26. Voronina TA, Kutepova OA. Experimentally established geropsychotropic properties of 3-hydroxypyridine antioxidant. *Drug Development Research*. 1988;14:353-358.
27. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. In: Giacobini E, Becker R, eds. *Alzheimer Disease: Therapeutic Strategies. Proceedings of the Third International Springfield Alzheimer Symposium*. Boston: Birkhauser Boston Inc; 1994.
28. Seo MY, Lee SM. Protective effect of low dose of ascorbic acid on hepatobiliary function in hepatic ischemia/reperfusion in rats. *Journal of Hepatology*. 2002;36(1):72-77.
29. Возможные механизмы действия мембраноактивных веществ с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях. В кн.: *Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта*. Под ред. Середенина С.Б. М. 1990. [Vozmozhnyye mekhanizmy dejstviya membranoaktivnykh veshchestv s antioksidantnymi svoystvami v ehkstremaal'nykh situatsiyah. V kn.: *Kletochnyye mekhanizmy realizacii farmakologicheskogo ehffekta*. Pod red. Seredenina S.B. M. 1990. (In Russ.)].
30. Voronina TA, Seredenin SB. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*. 1988;24(3):461-466.
31. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Влияние мембраномодулятора из класса 3-оксипиридина на фармакологическую активность психотропных препаратов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1985;XCIX(5):519-522. [Voronina TA, Smirnov LD, Dyumaev KM. Vliyaniye membranomodulyatora iz klassa 3-okspiridina na farmakologicheskuyu aktivnost' psihotropnykh preparatov. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1985;XCIX(5):519-522. (In Russ.)].
32. Воронина Т.А., Кутепова О.А., Золотов Н.Н. Влияние антиоксидантов из класса 3-оксипиридина на вызванное этанолом нарушение обучения у мышей и накопление липофусцина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1989;3:314-316. [Voronina TA, Kutepova OA, Zolotov NN. Vliyaniye antioksidantov iz klassa 3-okspiridina na vyzvannoe ehtanolom narusheniye obucheniya u myshej i nakopleniye lipofuscina. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1989;3:314-316. (In Russ.)].
33. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Дюмаев К.М., Руденко Г.М., Морозов Г.В. *Противоалкогольное средство*. Патент СССР 1777878/30.11.1992. Ссылка активна на 20.02.19. [Smirnov LD, Voronina TA, Dyumaev KM, Rudenko GM, Morozov GV. *Protivoalkogol'noe sredstvo*. Patent SSSR 1777878/30.11.1992. Accessed February 20, 2019. (In Russ.)]. <http://patents.su/2-1777878-protivoalkogolnoe-sredstvo.html>
34. *Инсулт*. Руководство для врачей. Под ред. Стаховской Л.В., Котова С.В. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018. [Insul't. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. Stahovskoj L.V., Kotova S.V. M.: ООО «Medicinskoje informacionnoje agentstvo»; 2018. (In Russ.)].
35. *Инсулт: современные технологии диагностики и лечения*. Руководство для врачей. Под ред. Пирадова М.А., Танамян М.М., Максимовой М.Ю. М.: МЕДпресс-информ; 2018. [Insul't: sovremennyye tekhnologii diagnostiki i lecheniya. Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. Piradova M.A., Tanashyan M.M., Maksimovoj M.Yu. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.)].
36. Серегин В.И. Применение Глиатилина и Мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта. *Фарматека*. 2006;120(5):24. [Seregin VI. Primeneniye Gliatilina i Mexidola v intensivnoj terapii tyazhelogo ostrogo ishemicheskogo insul'ta. *Farmateka*. 2006; 120(5):24. (In Russ.)].
37. Скворцова В.И. Лечение острого ишемического инсульта. *Лечащий врач*. 2004;7. Ссылка активна на 20.02.19. [Skvortsova VI. Lecheniye ostrogo ishemicheskogo insul'ta. *Lechashchij vrach*. 2004;7. Accessed February 20, 2019. (In Russ.)]. <https://www.lvrach.ru/2004/07/4531538/>
38. Исаякин А.И., Чернышова Е.А., Яхно Н.Н. Применение нейропротективной терапии при инсультах и черепно-мозговой травме. *Трудный пациент*. 2012;10(11):18-21. Ссылка активна на 20.02.19. [Isajkin AI, Chernyshova EA, Yahno NN. Primeneniye nejroprotektivnoj terapii pri insul'tah i cherepno-mozgovoj travme. *Tрудnyj pacient*. 2012;10(11):18-21. Accessed February 20, 2019. (In Russ.)]. <http://t-pacient.ru/articles/217/>
39. Гусев Е.И., Скворцова В.И. *Ишемия головного мозга*. М.: Медицина; 2001. [Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga*. M.: Medicina; 2001. (In Russ.)].
40. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. *Инсулт. Принципы диагностики, лечения и профилактики*. Краткое руководство для врачей. М.: Интермедика; 2002. [Vereshchagin NV, Piradov MA, Suslina ZA. *Insul't. Principy diagnostiki, lecheniya i profilaktiki*. Kratkoje rukovodstvo dlya vrachej. M.: Intermedika; 2002. (In Russ.)].
41. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49-52. [Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49-52. (In Russ.)].
42. Кнни К.С., Демин Т.В., Адеева Л.Б. Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):86-90. [Knni KS, Dyomin TV, Adeeva LB. Effect of mexidol on the efficiency of intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke during the therapeutic window. *Nevrologiâ, Nejpshihiatriâ, Psihosomatika*. 2018;10(3):86-90. (In Russ.)].
43. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р., Бодыхов М.К., Кичук И.В., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д., Кондрашова Т.Т., Калинин Е.В., Новичкова М.Д., Кербики О.Б. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсулт»)*. 2006;18:47-54. [Skvortsova VI, Stahovskaya LV, Nartzyssov YaR, Bodykhov MK, Kichuk IV, Gudkova YuV, Soldatenkova TD, Kondrasheva TT, Kalinina EV, Novichkova MD, Kerbikov OB. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (App. «Stroke»)*. 2006;18:47-54. (In Russ.)].
44. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсулт»)*. 2010;110(4-2):57-59. [Lutskii MA. An analysis of mexidol efficacy in the complex treatment of patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova (App. «Stroke»)*. 2010;110(4-2):57-59. (In Russ.)].
45. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Мельникова Е.В., Агафья А.С., Голиков К.В., Богданов Э.И., Якупова А.А., Рошковская Л.В., Лукиных Л.В., Локштанова Т.М., Повереннова И.Е., Щепанкевич 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. [Stahovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, Melnikova EV, Agafina AS, Golikov KV, Bogdanov EI, Yakupova AA, Roshkovskaya LV, Lukinykh LV, Lokshtanova TM, Poverennova IE, Shchepankevich LA. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in par-



- allel 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 Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65>
46. Ижбульдина Г.И. Изменения системы гемостаза и свободнорадикального окисления липидов в остром периоде ишемического инсульта на фоне нейропротективной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(3-2):31-37. [Izhbul'dina GI. Changes in the hemostasis system and free-radical lipid oxidation in the acute stage of ischemic stroke in patients on neuroprotection treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(3-2):31-37. (In Russ.).]
  47. Бережная С.В., Якупов Э.З., Захаров Ю.А. Эффективность комбинированной терапии мексидолом и церебролизином хронической ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(5):23-27. [Berezhnaya SV, Yakupov EZ, Zaharov YuA. The efficacy of combination therapy with mexidol and cerebrolysin in chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(5):23-27. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro20161165123-27>
  48. Шпрах В.В., Матвеева И.В., Спрейс И.Ф. Сочетанное назначение мексидола и тенокса в лечении ранних форм хронической церебральной ишемии у работников угледобывающей промышленности. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2006;51(5):207-210. [Shprakh VV, Matveeva IV, Spreis IF. Combined administration of amlodipine and mexidol in treatment early forms of chronic cerebral ischemia in coal mining workers. *Byulleten' VSNCh SO RAMN*. 2006;51(5):207-210. (In Russ.).]
  49. Нечипуренко Н.И., Верес А.И., Василевская Л.А., Пашковская И.Д. Микроэлементные и микрогемодинамические нарушения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при использовании Мексидола в комплексном лечении. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2011;3:98-108. [Nechipurenko NI, Veres AI, Vasilevskaya LA, Pashkovskaya ID. Blood trace elements content and the condition of the dermal microhaemodynamic in patients with dyscirculatory encephalopathy after the complex treatment with Mexidol. *Nevrologiya i Neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2011;3:98-108. (In Russ.).]
  50. Булахова Е.Ю. Использование препарата мексидол для оптимизации лечения артериальной гипертензии у больных молодого возраста. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;(suppl 1):101-103. [Bulahova EYu. Ispol'zovanie preparata mexsidol dlya optimizatsii lecheniya arterial'noj gipertenzii u bol'nyh mladogo vozrasta. *Bulletin of Experimental biology and Medicine*. 2006;(suppl 1):101-103. (In Russ.).]
  51. Авакян Г.Г., Неробкова Л.Н., Олейникова О.М., Воронина Т.А., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Возможности применения вальпроатов и антиоксиданта при вторично-генерализованных приступах. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2011;3(2):34-44. [Avakyan GG, Nerobkova LN, Oleynikova OM, Voronina TA, Avakyan GN, Gusev EI. Possibilities of application the prolonged form valproic acid and antioxidant in secondary-generalized seizures (clinical and experimental investigation). *Epilepsia and Paroxysmal Conditions*. 2011;3(2):34-44. (In Russ.).]
  52. Литвинович Е.Ф. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность антиоксиданта мексидола в комбинированной патогенетической терапии больных с фокальной эпилепсией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;(suppl 1):45-47. [Litvinovich EF. Klinicheskaya i farmako-ehkonomicheskaya ehffektivnost' antioksidanta mexsidola v kombinirovannoj patogeneticheskoy terapii bol'nyh s fokal'noj ehpilepsiej. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;(suppl 1):45-47. (In Russ.).]
  53. Коротков А.Г. Применение препарата мексидол в комплексном лечении больных фармакорезистентной парциальной эпилепсией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2006;(suppl 1):34-36. [Korotkov AG. Primenenie preparata mexsidol v kompleksnom lechenii bol'nyh farmakorezistentnoj parcial'noj ehpilepsiej. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006;(suppl 1):34-36. (In Russ.).]
  54. Савенков А.А., Бадалян О.Л., Авакян Г.Н. Применение ноотропов и антиоксидантов в комплексной терапии симптоматической посттравматической эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(6):26-34. [Savenkov AA, Badalyan OL, Avakyan GN. Nootropics and antioxidants in the complex therapy of symptomatic post-traumatic epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(6):26-34. (In Russ.).]
  55. Курасов Е.С., Ремизевич Р.С. Влияние мексидола в сочетании с терапией антидепрессантами на нарушения сна при паническом расстройстве у лиц молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(2):33-38. [Kurasov ES, Remizevich RS. The effect of mexidol in the combination with antidepressants on sleep disturbance in young patients with panic disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(2):33-38. (In Russ.).]
  56. Никольская И.Н., Хромова О.М., Ирхина И.С., Гончарова М.В., Орлова Н.А. Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности препарата мексидол у больных с острым коронарным синдромом при включении в стандартную схему терапии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;6(3):37-42. [Nikol'skaya IN, Khromova OM, Irkhina IS, Goncharova MV, Orlova NA. Comparative evaluation of clinical efficacy and safety of mexidol in patients with acute coronary syndrome in addition to standard regimen of treatment. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2013;6(3):37-42. (In Russ.).]
  57. Жестовских С.С., Петрова Л.В., Аметов А.С. Современное состояние проблем профилактики и лечения сахарного диабета (обзор). *Терапевтический архив*. 2007;79(10):46-50. [Zhestovskikh SS, Petrova LV, Ametov AS. Prevention and treatment of diabetes mellitus: current status (review). *Therapeutic Archive*. 2007;79(10):46-50. (In Russ.).]
  58. Ланкин В.З., Лисина М.О., Арзамасцева Н.Е., Коновалова Г.Г., Недосугова Л.В., Каминный А.И., Тихазе А.К., Агеев Ф.Т., Кухарчук В.В., Беленков Ю.Н. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005;140(7):48-51. [Lankin VZ, Lisina MO, Arzamastseva NE, Konovalova GG, Nedosugova LV, Kaminni AI, Tikhaze AK, Ageev FT, Kukharchuk VV, Belenkov YuN. Oxidative stress in atherosclerosis and diabetes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005;140(7):48-51. (In Russ.).]
  59. Горюшкина О.А., Васильева Е.М. Антиоксидантная терапия в коррекции оксидативного стресса у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2-го типа. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013;(2):156. [Goryushkina OA, Vasilyeva EM. Antioxidant therapy in the correction of oxidative stress in the patients with coronary heart disease and type II diabetes. *Journal of New Medical Technologies*. 2013;(2):156. (In Russ.).]
  60. Михин В.П. Кардиоцитопротекторы — новое направление клинической кардиологии. *Архив внутренней медицины*. 2011;1:21-28. [Mihin VP. Kardiocitoprotektory — novoe napravlenie klinicheskoy kardiologii. *Arhiv Vnutrennej Mediciny*. 2011;1:21-28. (In Russ.).]
  61. Затеишников Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю., Баринов В.Г., Цимбалова Т.Е., Носенко Е.М., Седов В.П., Сидоренко Б.А. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2000;40(2):14-17. [Zateyshnikov DA, Minushkina LO, Kudryashova OYu, Barinov VG, Tsimbalova TE, Nosenko EM, Sedov VP, Sidorenko BA. Functional state of endothelium in patients with hypertension and ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 2000;40(2):14-17. (In Russ.).]
  62. Боровкова Н.Ю., Ильина А.С., Спасский А.А., Боровков Н.Н., Ковалева Г.В. Цитопротективная терапия при почечном повреждении у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(1):38-41. [Borovkova NYu, Ilyina AS, Spassky AA, Borovkov NN, Kovaleva GV. Cytoprotective therapy for kidney injury in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2017;10(1):38-41. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/kardio201710138-41>
  63. Михин В.П., Смирнов Л.Д., Сернов Л.Н. Средство для лечения нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда. Патент РФ на изобретение №2168993/11.05.2000. Бюл. №17. Ссылка активна на 20.02.19. [Mihin VP, Smirnov LD, Sernov LN. Sredstvo dlya lecheniya nestabil'noj stenokardii i ostrogo infarkta miokarda. Patent RF na izobreteniye №2168993/11.05.2000. Byul. №17. Accessed February 20, 2019. (In Russ.).] <https://patents.google.com/patent/RU2168993C1/ru>
  64. Волчегорский И.А., Тур Е.В., Соляникова О.В., Рыкун В.С., Сумина М.С., Дмитриенко В.Н., Бердникова Е.В. Эффективность применения производных 3-оксипиридина и янтарной кислоты в комплексном лечении первичной открытоугольной глаукомы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012;75(7):20-26. [Volchegorskii IA, Tur EV, Solyannikova OV, Rykun VS, Sumina MS, Dmitrienko VN, Berdnikova EV. Effectiveness of 3-hydroxypyridine and succinic acid derivatives in complex treatment of primary open-angle glaucoma. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2012;75(7):20-26. (In Russ.).]
  65. Егоров Е.А., Давыдова Н.Г., Романенко И.А., Новикова Н.Д. Мексидол в комплексном лечении глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2011;12(3):107-110. [Egorov EA, Davydova NG, Romanenko IA, Novikova ND. Mexidol in complex treatment of glaucoma. *RMZh. Klinicheskaya Ofial'mologiya*. 2011;12(3):107-110. (In Russ.).]
  66. Савлуков А.И., Кильдебекова Р.Н., Фаршатов Р.С. Коррекция процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты мексидолом и глицином при токсическом действии этанола. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009;5(4):507-510. [Savluikov AI, Kildebekova RN, Farshatov RS. Coorection of lipid peroxidation and antioxydant protective system by mexidol and glycine in patiens with acute ethanol intoxication. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(4):507-510. (In Russ.).]

67. Фаршатов Р.С., Хафизов Н.Х., Кильдебекова Р.Н., Савлуков А.И. Нарушения когнитивных функций у больных острой алкогольной интоксикацией и их коррекция препаратами с антиоксидантной активностью. *Fundamental research*. 2012;7:208-210. [Pharshatov RS, Naphysov NH, Kildibekova RN, Savlukov AI. Cognitive functions impairment in patients with acute alcohol intoxication and their treatment with antioxidant drugs. *Fundamental Research*. 2012;7:208-210. (In Russ.)].

Поступила 27.02.19

Принята в печать 04.04.19

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воронина Т.А. — д.м.н., проф., зав. лабораторией психофармакологии, ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8; e-mail: voroninata38@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>; ResearcherID: A-5990-2017; eLIBRARY SPIN-код: 5766-3452; Scopus Author ID: 7103337584

Иванова Е.А. — к.фарм.н., ст. научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8; e-mail: iwanowaea@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>; ResearcherID: E-2973-2017; eLIBRARY SPIN-код: 5005-0337; Scopus Author ID: 57193642138

Voronina T.A. — e-mail: voroninata38@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>; ResearcherID: A-5990-2017; eLIBRARY SPIN-код: 5766-3452; Scopus Author ID: 7103337584

Ivanova E.A. — e-mail: iwanowaea@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>; ResearcherID: E-2973-2017; eLIBRARY SPIN-код: 5005-0337; Scopus Author ID: 57193642138