



ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

р е ц е н з и р у е м ы й ж у р н а л

ФАРМАТЕКА

Д л я п р а к т и к у ю щ и х в р а ч е й

ПСИХИАТРИЯ / НЕВРОЛОГИЯ



Специальный
выпуск
2016

**МЕКСИДОЛ:
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ФАРМАКОКИНЕТИКИ
И ФАРМАКОДИНАМИКИ**

А.В. Шулькин

МЕКСИДОЛ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ

А.В. Шулькин

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Рязань

MEXIDOL: MODERN ASPECTS OF THE PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS

A.V. Schulkin

FSBEI HE "Ryazan State Medical University" of RMH, Ryazan

Мексидол – оригинальный отечественный лекарственный препарат. В статье описана история создания препарата, изложены современные представления о его фармакокинетики (включая данные о проникновении мексидола внутрь митохондрий, а также о его влиянии на активность цитохрома-P450 изоформы 3A4 и белка – транспортера гликопротеина-P) и фармакодинамике. С биохимической точки зрения обоснована целесообразность применения мексидола при гипоксии головного мозга, развитии окислительного стресса, при глутаматной эксайтотоксичности. Представлены сопоставление мексидола и его генериков, а также исследования, доказывающие безопасность данного лекарственного препарата.

Ключевые слова: мексидол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, фармакокинетика, фармакодинамика, безопасность

Mexidol is domestic original drug. The article describes the history of origin of the drug, the modern views on its pharmacokinetics (including data about the penetration of mexidol into mitochondria, as well as its impact on the activity of cytochrome P-450 3A4 isoform and protein-glycoprotein transporter-P) and pharmacodynamics. From the biochemical point of view, advisability of application of mexidol in cerebral hypoxia, oxidative stress, glutamate excitotoxicity is substantiated. The article presents the comparison of mexidol and its generics, as well as studies showing the safety of this drug.

Key words: mexidol, ethylmethylhydroxypyridine succinate, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety

История создания

Мексидол – оригинальный отечественный лекарственный препарат, доказавший свою эффективность и безопасность в многочисленных клинических исследованиях и успешным двадцатилетним применением в реальной клинической практике [1, 2]. Мексидол прерывает ишемический каскад, воздействуя на важнейшие его этапы: расстройство энергосинтеза, глутаматную эксайтотоксичность и окислительный стресс. Благодаря универсальному механизму действия препарат может применяться при всех нозологиях, сопровождающихся ишемией и гипоксией, но в первую очередь при ишемии наиболее энергозатратных органов и систем организма – нервной и сердечно-сосудистой [1].

Мексидол был синтезирован в начале 1980-х гг. в ГУ «НИИ фармакологии» РАМН Л.Д. Смирновым и В.И. Кузьминым. Под руководством академика РАМН А.В. Вальдмана проведены его доклинические исследования, установлено фармакологическое действие, безопасность (Б.И. Любимов) и изучена фармакокинетика препарата (А.К. Сариев, В.П. Жердев) [1].

Успешно преодолев и клинические испытания (Г.Г. Незнамов, Е.С. Телешова, С.А. Сюняков, А.И. Федин, З.А. Суслина), 31.12.1996 Мексидол был зарегистрирован в Российской Федерации [3]. Таким образом, в 2016 г. исполняется 20 лет успешного применения Мексидола в клинической практике. За изучение свойств и внедрение Мексидола в клиническую практику группе ученых (К.М. Дюмаев, Е.Б. Бурлакова, Л.Д. Смирнов, Т.А. Воронина, Т.Л. Гарибова, В.П. Жестков, Л.Н. Сернов, Н.В. Верещагин, З.А. Суслина, Н.В. Миронов, В.И. Шмырев, А.И. Федин, Б.А. Князев, Э.А. Авакян, Э.Ю. Лопатухин) в 2003 г. была присуждена премия Правительства РФ в области науки и техники «За создание и внедрение в медицинскую практику антиоксидантных препаратов для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний» [4].

Современные представления о фармакокинетики

Фармакокинетика Мексидола детально изучена в экспериментальных исследованиях. На кроликах породы

шиншилла показано, что при внутрижелудочном введении в дозе 100 мг/кг массы Мексидол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация препарата достигается в среднем через 30 минут после перорального введения, период полувыведения составляет 2,3 часа, а среднее время удерживания – 3,2 часа. Через 5 часов после перорального введения Мексидол не детектируется в плазме крови экспериментальных животных [5]. Аналогичные результаты были получены и при изучении фармакокинетики Мексидола на крысах породы вистар при внутрижелудочном введении в дозе 200 мг/кг массы: время достижения C_{max} составляет в среднем 1 час, а через 5 часов после введения концентрация препарата находится ниже предела детектирования [6].

При внутримышечном введении Мексидола в дозе 400–500 мг его C_{max} в плазме крови людей достигается в среднем через 0,58 часа и составляет 3,5–4,0 мкг/мл. Среднее время удержания препарата составляет 0,7–1,3 часа, а уже через 4 часа после внутримышечного введения Мексидол в плазме крови добровольцев практически

* для цитирования: журнал «Фарматека» Специальный выпуск Психиатрия/Неврология 2016, стр. 65-71

не регистрируется. С учетом быстрого выведения препарата (при его введении как в инъекционной, так и в таблетированной лекарственных формах) из организма человека и животных для достижения оптимального терапевтического эффекта необходимо назначение препарата не менее 3 раз в сутки. Альтернативой данному подходу служит создание новых ретардированных лекарственных форм Мексидола, обеспечивающих стабильную концентрацию препарата в плазме крови на протяжении 24 часов.

Мексидол быстро распределяется в органы и ткани, в т.ч. и в головной мозг, проникая через гематоэнцефалический барьер. При внутривенном введении Мексидола крысам в дозе 200 мг/кг массы пик его концентрации в гомогенате коры больших полушарий и продолговатого мозга крыс отмечается через 1,0–1,5 часа после перорального введения препарата, а затем постепенно снижается к 4-му часу. Наибольший уровень Мексидола в гомогенате мозжечка и таламуса крыс фиксируется через 30 минут после перорального введения препарата, а в дальнейшем его содержание постепенно снижается. При этом его максимальная концентрация определяется в гомогенате коры больших полушарий головного мозга [6].

При изучении корреляций между концентрацией Мексидола в гомогенатах разных отделов головного мозга крыс и его содержанием в плазме крови была выявлена достоверная прямо пропорциональная зависимость [6]. Также показано, что Мексидол не является субстратом белка – транспортера гликопротеина-Р, регулирующего проникновение ряда лекарственных препаратов через гематоэнцефалический барьер [7]. В совокупности данные факты позволяют предположить, что проникновение препарата в головной мозг через гематоэнцефалический барьер скорее всего носит характер простой диффузии.

Также показано, что Мексидол способен проникать внутрь митохондрий, где реализуется его противогипоксическое действие, с максимальной концентрацией через 1,5 часа после перорального введения препарата

[6]. При исследовании метаболизма Мексидола у крыс было идентифицировано 5 метаболитов. Первый – фосфат-3-оксипиридина (обнаружен только в печени животных). Второй – 2-метил-6-метил-3-оксипиридин, образующийся в больших количествах, обладает спектром психотропной активности, близким к Мексидолу. Третий метаболит идентифицирован как 6-метил-3-оксипиридин. Четвертый метаболит – глюкуроноконъюгат с 2-этил-6-метил-3-оксипиридином. Пятый метаболит – глюкуроноконъюгат с фосфатом 2-этил-6-метил-3-оксипиридина [8].

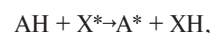
Мексидол выводится преимущественно почками в виде глюкуроноконъюгата. В среднем через 12 часов после перорального введения препарата у людей с мочой экскретируется $0,31 \pm 0,03\%$ неизмененного препарата и $49,6 \pm 4,65\%$ его глюкуроноконъюгата. При этом наиболее интенсивно экскреция осуществляется в течение первых 4 часов [9].

Поскольку Мексидол метаболизируется в печени, а выводится в основном почками, острая почечная и печеночная недостаточность служат противопоказаниями к назначению данного препарата. Показано, что Мексидол является индуктором цитохрома-P450 изоформы 3A4 [10] и ингибитором белка – транспортера лекарственных средств гликопротеина-Р [7]. Данную информацию необходимо учитывать при прогнозировании развития межлекарственных взаимодействий с участием Мексидола. Например, поскольку данный препарат является ингибитором гликопротеина-Р, его лучше комбинировать с ривароксабаном (пероральным антикоагулянтом, ингибитором Ха-фактора свертывания), а не с дабигатраном этексилатом (пероральным антикоагулянтом, прямым ингибитором II фактора свертывания). Дабигатран этексилат является субстратом гликопротеина-Р, поэтому его комбинация с Мексидолом может приводить к накоплению антикоагулянта в организме, а соответственно, повышать риск развития кровотечений.

Современные представления о фармакодинамике препарата

Молекула Мексидола состоит из двух компонентов: 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина и остатка янтарной кислоты. Создавая его молекулу, исследователи предполагали, что препарат будет обладать антиоксидантной (за счет наличия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина) и антигипоксической (за счет остатка янтарной кислоты) активностью, что в дальнейшем и было подтверждено в многочисленных экспериментальных исследованиях [1, 2].

Прямая антиоксидантная активность 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина обусловлена наличием в его молекуле подвижного атома водорода, связанного с кислородом, т.е. по механизму действия он относится к донаторам протона. 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин взаимодействует с образующимися в ходе процессов перекисного окисления липидов пероксидными (ROO^{\cdot}) и алкокси-радикалами (RO^{\cdot}) по следующему механизму [11]:



где AH – Мексидол с подвижным атомом водорода, X^{\cdot} – радикальный инициатор или промежуточный радикальный продукт свободно-радикального окисления.

Антигипоксическая активность сукцината (остатка янтарной кислоты) связана с поддержанием в условиях гипоксии активности сукцинатоксидазного звена. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса, которое в условиях гипоксии угнетается позже НАД-зависимых оксидаз, что позволяет определенное время поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене – сукцината (янтарной кислоты).

В последние годы установлено, что янтарная кислота может реализовывать свои эффекты, так же как лиганд орфанного рецептора GPR91 (кодируемого геном SUCNR1), расположенного на цитоплазматической мембране клеток и сопряженного с G-белками.

Этот рецептор обнаружен в почках (эпителий проксимальных канальцев, клетки юкстагломерулярного аппарата), а также в печени, селезенке, сосудах. Активация рецептора сукцинатом, присутствующим в сосудистом русле, увеличивает реабсорбцию фосфата и глюкозы, стимулирует глюконеогенез, может повышать артериальное давление (через не прямое увеличение образования ренина) [12, 13].

В дальнейшем было установлено, что Мексидол также способен модулировать рецепторные комплексы мембран мозга, в частности бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию со специфическими лигандами [14].

Выявлено, что Мексидол повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита) и снижает соотношение холестерин/фосфолипиды в биомембранах, уменьшает их вязкость и увеличивает текучесть, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах [15]. Показано, что препарат может модулировать активность мембраносвязанных ферментов: кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, альдоредуктазы, ацетилхолинэстеразы [16].

В исследованиях *in vitro* установлено, что Мексидол достоверно подавляет как аскорбатзависимое (неферментативное), так и НАДФН₂-зависимое (ферментативное) железоиндуцируемое перекисное окисление липидов в гомогенатах мозга, не влияет на активность 1-изофермента глутатион-S-трансферазы и каталазы, однако значительно повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы. При изучении влияния Мексидола на активность NO-синтаз выявлено, что изучаемый препарат не влияет на активность нейрональной, но умеренно подавляет активность индуцибельной изоформы [17].

Биохимическое обоснование применения Мексидола при гипоксии головного мозга

Основным источником энергии в нейронах в норме (на 85–90%) является глюкоза, а основным процессом, в ходе которого образуются молекулы

аденозинтрифосфата (АТФ), — окислительное фосфорилирование, протекающее в дыхательной цепи митохондрий.

При окислении одной молекулы глюкозы в аэробных условиях образуется 38 молекул АТФ: 10 молекул — в результате аэробного гликолиза (4 молекулы — в результате реакций субстратного фосфорилирования, 6 молекул — в митохондриальной цепи переноса электронов в результате окислительного фосфорилирования при передаче протонов и электронов от 2 молекул НАДН₂, образующихся в ходе гликолиза); 6 молекул АТФ — в результате окислительного декарбоксилирования пирувата в пируватдегидрогеназном комплексе (молекулы АТФ синтезируются в митохондриальной цепи переноса электронов в результате окислительного фосфорилирования при передаче протонов и электронов от 2 молекул НАДН₂); 24 молекулы АТФ — в результате цитратного цикла (цикла Кребса, трикарбоновых кислот) (2 молекулы АТФ образуются из 2 молекул глутаминтрифосфата, возникающих в свою очередь в ходе реакции превращения сукцинил-КоА в сукцинат, 22 молекулы АТФ синтезируются в митохондриальной цепи переноса электронов в результате окислительного фосфорилирования при передаче протонов и электронов от 6 молекул НАДН₂, 2 молекул ФАДН₂); при этом 2 молекулы АТФ расходуются на фосфорилирование глюкозы и фруктозо-1-фосфата в процессе реакций гликолиза [18].

В нормоксических условиях работа дыхательной цепи, как правило, зависит от окисления НАД-зависимых субстратов — основного поставщика восстановительных эквивалентов для дыхательной цепи через I митохондриальный ферментный комплекс. Вклад этого пути в интактных клетках, оцениваемый по потреблению кислорода, может составлять до 55–65%. Тем не менее 25–30% митохондриального дыхания в этих условиях связано со II митохондриальным ферментным комплексом и окислением сукцината.

В гипоксических условиях происходит обратимое подавление электронно-транспортной функции митохондрий

ального ферментного комплекса I и компенсаторная активация митохондриального ферментного комплекса II. При этом резко возрастают содержание сукцината в крови и тканях и вклад сукциноксидазного окисления в общее дыхание. Последнее может достигать 70–80% [13].

Связывание сукцината со своими специфическими рецепторами (GPR91) может запускать каскад биохимических реакций, также повышающих резистентность организма к недостатку кислорода [13]. Повышенное количество сукцината может образовываться в ходе ряда химических реакций. Например, в головном мозге активизируется аминобутиратный шунт (цикл Робертса), в ходе которого из глутамата образуется янтарная кислота [19]. Кроме того, описана возможность образования сукцината из фумарата в результате обратимой реакции цикла Кребса [20], однако, поскольку в ходе данной реакции расходуется молекула ФАДН₂, видимо, значение данной реакции как источника сукцината в условиях гипоксии невелико. Предполагается, что для поддержания энергетических процессов в клетках при аноксии и гипоксии целесообразно использовать субстраты, способные участвовать в анаэробном образовании сукцината, тогда как в гипоксических условиях предпочтительнее использовать собственно сукцинат [21].

При развитии тяжелой и длительной гипоксии скорость образования эндогенного сукцината, по-видимому, может быть недостаточной для оптимальной компенсации энергетического дефицита. Поэтому применение Мексидола, в состав молекулы которого входит остаток янтарной кислоты, для повышения резистентности клеток к недостатку кислорода биохимически обоснованно, а связывание янтарной кислоты с 2-этил-6-метил-3-оксипиридином повышает ее проникновение в митохондрии [2].

При усилении гипоксии происходит подавление функционирования дыхательной цепи и основным источником синтеза АТФ становится анаэробный гликолиз, энергетическая ценность которого составляет 2 молекулы АТФ [18]. В физиологических условиях

митохондрии являются основными продуцентами активных форм кислорода. Потенциально любой компонент дыхательной цепи в аэробных условиях в результате побочных химических реакций может быть донором одноэлектронного восстановления кислорода. Однако считается, что основными участками генерации супероксидного анион-радикала в электронтранспортной цепи митохондрий являются флавопротеид, цитохром B₅₆₆ и семиубихинон, а наиболее значительная часть митохондриального H₂O₂ вырабатывается при дисмутации O₂ [22]. При этом количество образующихся свободных радикалов лимитируется эндогенной антиоксидантной системой и поддерживается на стационарном уровне.

В условиях кислородной недостаточности при возрастании степени восстановленности переносчиков дыхательной цепи усиливается генерация супероксидного анион-радикала и пероксида водорода с участием флавопротеинов и на участке цепи переноса электронов убихинон–цитохром C. При аутоокислении коэнзима Q и взаимодействии его радикала с полиненасыщенными жирными кислотами также активируется перекисное окисление липидов [23]. Эндогенная антиоксидантная система не справляется с повышенным количеством образующихся свободных радикалов, что приводит к развитию окислительного стресса и повреждению липидов, белков, нуклеиновых кислот.

Проникая внутрь митохондрий, Мексидол способен напрямую связывать образующиеся активные формы кислорода, препятствуя таким образом развитию окислительного стресса. Важную роль в патогенезе большинства неврологических заболеваний, в т.ч. сопровождающихся развитием гипоксии, играет нарушение функционирования нейромедиаторных и нейромодуляторных систем, в частности выброс возбуждающего медиатора глутамата, лежащий в основе т.н. смерти от перевозбуждения или феномена эксайтотоксичности. При гипоксии нервных клеток глутамат высвобождается из окончаний нейронов в межклеточное пространство. Его избыточное накопление активирует ионотропные

NMDA- и AMPA-подтипы рецепторов, вызывая массивный приток ионов Ca²⁺ в цитоплазму постсинаптического нейрона. Кальций в свою очередь запускает ряд процессов: активацию дыхательной цепи митохондрий с увеличением утечки супероксидного анион-радикала и гидроксильного радикала; активацию НАДФН₂-оксидазы, в результате чего повышается содержание супероксидного анион-радикала; активацию NO-синтазы (NOS), что приводит к накоплению NO; активацию гемоксигеназы, которая переводит Fe³⁺ в Fe²⁺. Все перечисленные процессы интенсифицируют перекисное окисление липидов, в ответ происходит активация антиоксидантной системы защиты клетки. При длительной гипоксии наблюдается ее истощение, что способствует развитию окислительного стресса и гибели нервных клеток путем апоптоза или некроза в зависимости от степени их повреждения [24].

В исследованиях *in vitro* показано, что Мексидол в конечной концентрации в растворе от 10 до 0,1 мМ снижал уровень МДА в гомогенатах мозга, подвергнутого воздействию L-глутамата. Поскольку ведущую роль в патогенезе глутаматной нейротоксичности играют свободнорадикальные реакции, данный эффект можно рассматривать как способность препарата подавлять эксайтотоксичность глутамата [17].

Генерики Мексидола

В последнее время на отечественном фармацевтическом рынке фиксируется значительное увеличение количества воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков). По данным статистики, их доля составляет 77% и лишь 23% приходится на оригинальные лекарственные средства. В то же время в США доля генериков составляет всего 12%, в Японии – 30%, в Германии – 35% [25]. У Мексидола, по данным Государственного реестра лекарственных средств (<http://grls.gosminzdrav.ru>) на 2016 г., в России зарегистрировано 11 генериков.

В исследовании на 14 половозрелых кроликах-самцах породы шиншилла нами были изучены фармакокинетические параметры Мексидола

и его генерика мексиприма («STADA CIS») после их перорального введения в дозе 100 мг/кг массы (3 таблетки/кролик, без нарушения целостности оболочки таблеток) [5]. Было показано, что Мексидол по сравнению с мексипримом полнее и быстрее всасывается из желудочно-кишечного тракта, что проявляется достоверно более высоким (на 26,1%) значением максимальной концентрации этилметилгидроксипиридина сукцината и меньшим временем ее достижения на 50% (Мексидол – 30 минут, мексиприм – 1 час). Общий клиренс, период полувыведения и среднее время удерживания этилметилгидроксипиридина сукцината достоверно не различались после введения Мексидола и мексиприма, что свидетельствует о схожем выведении исследуемых препаратов из организма животных.

Полученные результаты согласуются и с информацией, указанной в инструкциях препаратов Мексидол и мексиприм. Так, максимальная концентрация этилметилгидроксипиридина сукцината в плазме крови при приеме Мексидола внутрь в дозах 400–500 мг составляет 3,5–4,0 мкг/мл, а при приеме мексиприма – 50–100 нг/мл.

Выявленные различия могут быть связаны с разницей в технологии производства препаратов (степень измельчения, уровень компрессионного давления при прессовании таблеток), а также с наличием неодинаковых вспомогательных веществ как в составе ядра таблеток, так и в их оболочке. В состав пленочной оболочки таблеток мексиприма входит большинство компонентов оболочки Мексидола, однако в ней отсутствует водорастворимый пленкообразующий полимер, обладающий высокой адгезионной и эмульгирующей способностью, – поливиниловый спирт. Вероятно, это может оказаться одной из причин более низкой биодоступности мексиприма по сравнению с Мексидолом.

Существенное различие наблюдается в составе ядер таблеток изучаемых лекарственных средств. Например, в состав ядра таблеток мексиприма входит нерастворимый в воде наполнитель каолин, который может снижать биодоступность действующего вещества за

счет его физической адсорбции или ионного обмена [26]. В инъекционной лекарственной форме Мексидола в качестве вспомогательного вещества используется натрия метабисульфит (пиросульфит натрия, натрий пиросернистокислый, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) – один из самых эффективных и безопасных стабилизаторов [27].

Безопасность

Имеющиеся на данный момент клинические и доклинические данные свидетельствуют о благоприятном профиле переносимости и безопасности пре-

парата и позволяют отнести Мексидол к классу нетоксичных или малотоксичных лекарственных средств. Так, промежуточные данные мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности Мексидола (раствор для внутривенного и внутримышечного введения/таблетки, покрытые оболочкой) в параллельных группах при длительной последовательной терапии пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах (ЭПИКА) сви-

детельствуют о благоприятном профиле безопасности и хорошей переносимости препарата, сопоставимых с плацебо.

Данные, полученные в течение всего периода пострегистрационного наблюдения, подтверждают, что лекарственный препарат Мексидол – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и раствор для внутривенного и внутримышечного введения, хорошо переносятся и безопасен, а при его правильном использовании сохраняется благоприятный баланс соотношения между пользой и риском.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Мексидол: основные нейрорепсихотропные эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;6:28–31.
2. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;112(12):86–90.
3. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 31.12.1996. № 432 «О разрешении медицинского применения».
4. Постановление Правительства РФ от 18.02.2003 № 112 «О присуждении премий Правительства Российской Федерации 2002 года в области науки и техники».
5. Шулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Сравнение фармакокинетических параметров препарата мексидол с препаратом этилметилгидроксипиридина сукцинат. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2014;114(11–2):40–3.
6. 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*. 2014;114(8):70–3.
7. Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Черных И.В. Оценка принадлежности мексидола к субстратам, ингибиторам или индукторам гликопротеина-Р. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2015;78(5):19–23.
8. Сариев А.К. Фармакокинетика производных 3-оксипиридина в эксперименте. *Дисс. канд мед. наук*. М., 1987. 23 с.
9. Сариев А.К., Жердев В.П., Литвин А.А., Кольванов Г.Б., Незнамов Г.Г., Петрова Т.Н., Давыдова И.А. Кинетика выведения мексидола и его глюкуроноконъюгата с мочой больных. *Эксперим. и клин. фармакол.* 1999;62(5):42–6.
10. Баранов П.А., Апполонова С.А., Родченков Г.М., Сариев А.К., Жердев В.П. Влияние мексидола на соотношение 6-бета-гидрокортизол/свободный кортизол. Возможная индукция СУР 3А4. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2010;73(11):39–40.
11. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2003;66(4):66–70.
12. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А., Смагина А.Н. Антигипоксанты в современной клинической практике. *Клиническая медицина*. 2012;90(9):63–8.
13. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии. *Физиологический журнал*. 2013;59(6):141–54.
14. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л. и др. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание НЗ диазепам в мозге инбредных мышей. *Химико-фармацевтический журнал*. 1987; 2:134–37.
15. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 272 с.
16. Полянский Н.Б., Смирнов Л.Д., Шведова А.А. и др. Ингибирование фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов из сердца кролика оксипиридинами. *Вопросы медицинской химии*. 1983;28(1):123–27.
17. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2012;112(2):35–9.
18. Щербак И.Г. Биологическая химия: учебник. СПб., 2005. 480 с.
19. Румянцова С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. и др. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). М., 2011. 176 с.
20. Pearl J.M., Hiramoto J., Laks H., Drinkwater D.C., Chang P.A. Fumarate-enriched blood cardioplegia results in complete functional recovery of immature myocardium. *Ann. Thorac. Surg.* 1993;57:1636–641.
21. Маевский Е.И., Гришина Е.В., Розенфельд А.С., Зякун А.М., Верещагина И.М., Кондрашова М.Н. Анаэробное образование сукцината и облегчение его окисления: возможные механизмы адаптации клетки к кислородному голоданию. *Medline*. 2000;1(3):32–6.
22. Niizuma K., Endo H., Chan P.H. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. *J. Neurochem.* 2009;109(1):133–38.
23. Casalino E., Sblano C., Landriscina C. A possible mechanism for initiation of lipid peroxidation by ascorbate in rat microsomes. *Intern. J. Biochem. Cell Biol.* 1996;28(2):137–49.
24. Давыдова О.Н., Болдырев А.А. П lutаматные рецепторы в клетках нервной и иммунной систем. *Анналы клин. и эксперим. неврологии*. 2007;1(4):28–34.
25. Доклад Министра здравоохранения Вероники Скворцовой о состоянии конкуренции на рынках лекарственных препаратов и медицинских услуг. Стенограмма заседания Правительства РФ от 21.11.2013. 41. URL: <http://government.ru/meetings/8325/stenogram>.
26. Gohary O.M. *In vitro* adsorption of mebeverine hydrochloride onto kaolin and its

relationship to pharmacological effects of the drug *in vivo*. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. 1997;72(1):11–21.

27. Ahmad T, Ahmad I. The effect of antioxidants on the photolysis of aqueous sulfacetamide and sulfanilamide solutions. *Polish J. Pharmacol.*

1983;35(1):69–75.

Поступила / Received: 15.09.2016

Принята в печать / Accepted: 26.09.2016

Автор для связи: А.В. Шулькин – к.м.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань; e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Corresponding author: A.V. Schulkin – PhD, Teaching Assistant at the Department of Pharmacology with the course of Pharmacy FAPE FSBEI HE Ryazan SMU of RMH, Ryazan; e-mail: alekseyshulkin@rambler.ru

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Шулькин А.В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. Фарматека. 2016; Психиатрия/Неврология.

Author declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Schulkin A.V. Mexidol: modern aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Farmateka*. 2016; *Psichiatrija/Nevrologija* (in Russian)

© А.В. Шулькин, 2016

Bionika media

Bionika media

Bionika media



Bionika media