

МЕКСИДОЛ: ОСНОВНЫЕ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Т.А. Воронина

ГУ "НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова" РАМН, Москва

В статье представлены обзорные данные о фармакологических эффектах и фармакокинетике Мексидола. Рассматриваются нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное, антиалкогольное, антиатерогенное, геропротекторное действия Мексидола. Особое внимание уделяется эффектам Мексидола при лечении заболеваний, протекающих с нейродегенерацией, прежде всего острых и хронических нарушений мозгового кровообращения. Представлены сведения о поликомпонентном механизме действия Мексидола, важными звеньями которого являются его антиоксидантные, мембранотропные эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, а также восстанавливать нейромедиаторный баланс.

Ключевые слова: Мексидол, антиоксиданты, свободные радикалы, перекисное окисление липидов, сукцинат, нейропсихотропное действие

В начале 1980-х гг. в ГУ НИИ Фармакологии РАМН Смирнов Л.Д. и Кузьмин В.И. синтезировали Мексидол — сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина, и под руководством академика РАМН Вальдмана А.В. были выявлены его фармакологические эффекты, проведено изучение механизма действия (Воронина Т.А., Середенин С.Б., Еременко А.В., Лукьянова Л.Д., Неробкова Л.Н., Гарибова Т.Л. и др.), выполнены доклинические исследования по токсикологии (Любимов Б.И.) и фармакокинетике (Сариев А.К., Жердев В.П.), определен товарный знак, осуществлена регистрация препарата в МЗ СССР, проведены первые клинические испытания (Незнамов Г.Г., Телешова Е.С., Сюняков С.А. и др.), осуществлено внедрение препарата в медицинскую практику.

Наличие сукцината в структуре Мексидола имеет принципиальное значение для проявления фармакологических эффектов препарата, поскольку сукцинат функционально значим для многих процессов, протекающих в организме, в частности является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке.

Мексидол — препарат с поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и многофакторным механизмом действия. Наиболее важными компонентами механизма действия Мексидола являются его антиокси-

дантные, мембранотропные эффекты, способность модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов и восстанавливать нейромедиаторный баланс [1–3]. Известно, что функционирование нейрональных мембран как целостных клеточных структур определяется согласованной работой совокупности химических и физических процессов, связанных с передачей информации. Необходимое для этой передачи сопряжение основных ее элементов (рецепторов, ионных каналов, ферментов) определяется прежде всего структурно-функциональным состоянием липидного бислоя нейрональных мембран, осуществляющего регуляцию мембранных белков. Одним из базисных процессов, участвующим в модифицирующем/повреждающем действии на клеточные структуры центральной нервной системы (ЦНС), является свободно-радикальное окисление (СРО).

Действие Мексидола направлено прежде всего на процессы СРО в биомембранах и внутри клетки. С одной стороны, он ингибирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), активно реагирует с первичными и гидроксильными радикалами пептидов, снижает в мозге повышенный при патологии уровень оксида азота (NO), а с другой — повышает активность антиоксидантных ферментов (в частности, супероксиддисмутазы),

ответственных за образование и расходование перекисей липидов, а также активных форм кислорода [1–8].

Показано, что при различных патологиях процессы ПОЛ и другие воздействия приводят к нарушению структурно-функционального состояния мембраны и в результате — к ее деполаризации, увеличению вязкости липидного бислоя и изменению порогов чувствительности нейронов. Мексидол оказывает влияние и на это звено патологического процесса. Он повышает содержание полярных фракций липидов (фосфатидилсерина и фосфатидилинозита) и снижает соотношение холестерина/фосфолипиды, что свидетельствует о его липидрегулирующих свойствах; вызывает перемещение структурных переходов в область низких температур, т. е. уменьшается вязкость мембраны и увеличивается их текучесть; повышает соотношение липид-белок [2, 9, 7, 10, 11]. Благодаря этим эффектам он оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и рецепторные комплексы, в частности ГАМК (γ-аминомасляная кислота)-бензодиазепиновый, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию.

Наряду с этим Мексидол стабилизирует мембранные структуры клеток крови — эритроцитов и тромбоцитов, при их гемолизе и механической травме, обладает гиполипидемическим

действием; снижает в плазме крови уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, улучшает энергетический обмен клетки, активируя энергосинтезирующую функцию митохондрий.

Таким образом, Мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Он оказывает нейропротекторное, противогипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетотропное, антистрессорное, анксиолитическое, противосудорожное, антиалкогольное, кардиопротекторное, антиатерогенное, геропротекторное действия.

Следует подчеркнуть, что Мексидол оказывает наиболее выраженный эффект при лечении различных заболеваний, протекающих с нейродегенерацией, прежде всего острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, в т. ч. инсультов. Широкое применение Мексидола в клинической и амбулаторной практике при лечении острых инсультов и хронического нарушения мозгового кровообра-

нения показало, что он является одним из наиболее эффективных препаратов, используемых в терапии этих патологий. Мексидол оказывает влияние и на ключевые базисные звенья патогенеза других заболеваний, связанных с процессами нейродегенерации, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, травмы головного мозга, судорожные состояния, стрессы и др.


Механизм противогипоксического действия Мексидола связан прежде всего с его специфическим влиянием на энергетический обмен, что обусловлено входящим в его состав сукцинатом, который в условиях гипоксии, поступая во внутриклеточное пространство, способен окисляться дыхательной цепью.

Мексидол является антигипоксантом прямого энергизирующего действия, эффект которого связан с влиянием на эндогенное дыхание митохондрий, активацией их энергосинтезирующей функции. Действие Мексидола обусловлено усилением компенсаторных метаболических потоков, поставляющих в дыхательную цепь энерге-

тические субстраты, в данном случае сукцинат [12, 13].

Антиоксидантное и мембранопротекторное действие Мексидола ограничивает разрушающее действие продуктов ПОЛ и способствует стабилизации биомембран клеток, сохранению их упорядоченной структурно-функциональной организации, необходимой для функционирования мембраносвязанных рецепторных комплексов, ферментов и ионных каналов. Наряду с этим благодаря наличию в структуре сукцината Мексидол улучшает энергетический баланс клетки, восстанавливает в условиях острой кислородной недостаточности нарушенный процесс окислительного фосфорилирования, связанного с ограничением НАДН-оксидазного пути окисления.

Описанный выше механизм действия Мексидола объясняет также чрезвычайно незначительные побочные эффекты препарата, а также его способность потенцировать действие других центрально действующих веществ, особенности реализующих





МЕКСИДОЛ®


Оригинальный российский антигипоксант и антиоксидант прямого действия

Возрождает энергию жизни!



СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ
 УТВЕРЖДЕН** В
 СТАНДАРТ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ИНСУЛЬТОМ

- ✓ НЕВРОЛОГИЯ
- ✓ ТЕРАПИЯ
- ✓ ПСИХИАТРИЯ
- ✓ ХИРУРГИЯ



www.mexidol.ru

www.phamasoft.ru

* Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 марта 2007г. №376-р под группировочным названием этилметилгидрокситридина сукцинат.

** Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007г. №513 под группировочным названием этилметилгидрокситридина сукцинат.

Лечение препаратом врач осуществляют в соответствии с инструкцией по применению, утвержденной ФС Росздравнадзор.

свое действие как прямые агонисты/антагонисты рецепторов.

Наряду с антиамнестическим эффектом Мексидол способствует сохранению памятного следа и противодействует процессу угасания навыков и рефлексов, приобретенных в процессе обучения.

Позитивное восстанавливающее действие Мексидол оказывает на нарушенные когнитивные функции, возникающие при естественном старении и в условиях экспериментальных моделей болезней Альцгеймера и Паркинсона [4, 7, 8, 14, 15, 17]. Наряду с улучшением процессов обучения и памяти у старых животных под влиянием Мексидола устраняются неврологические дефициты, восстанавливается эмоциональный статус, снижаются до нормы уровни холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, липофусцина.

Мексидол обладает выраженным анксиолитическим эффектом, способностью устранять страх, тревогу, напряжение, беспокойство. В эксперименте с использованием методики конфликтной ситуации у крыс показано, что Мексидол обладает выраженной анксиолитической активностью, повышая число наказуемых взятий воды. Он имеет сходную активность с диазепамом, однако в отличие от него после применения Мексидола не нарушается адекватность реагирования на провоцирующие тест-стимулы по шкале Броди–Наута и не наблюдается побочных эффектов в виде седации и миорелаксации. Мексидол оказывает антистрессорное влияние в различных стрессорных ситуациях, например при стрессе в новой обстановке, тревоге и страхе, стрессе ожидания боли, в ситуациях рассогласования желаемого и действительного [18, 19]. Анализ механизма реализации анксиолитического действия показал, что Мексидол не обладает способностью связываться

с бензодиазепиновыми и ГАМК-рецепторами, однако обладает способностью усиливать связывание меченого диазепама с бензодиазепиновыми рецепторами. Таким образом, не имея прямого аффинита к бензодиазепиновым и ГАМК-рецепторам, Мексидол оказывает на них модифицирующее действие, усиливая их способность к связыванию [20, 21].

Эти эффекты дополняются уникальной способностью Мексидола повышать резистентность организма к действию различных экстремальных факторов, таких как стрессы, конфликтные ситуации, электрошок, физические нагрузки, гипоксия, лишение сна, различные интоксикации. Наряду с этим Мексидол устраняет нарушения, возникающие при алкоголизме и наркоманиях [15, 22, 23].

Мексидол обладает широким спектром противосудорожных эффектов [24–27]. Механизм противосудорожного действия препарата определяется влиянием на процессы СРО, клеточную гипоксию и усилением действия ГАМК.

Одним из важных свойств Мексидола является его способность улучшать, потенцировать специфическое действие ряда препаратов [28]. Показано, что при комбинации феназепама и Мексидола в низких терапевтических дозах достигается такой же по выраженности анксиолитический эффект, как и при увеличении дозы феназепама в 10 раз. Потенцирующий эффект Мексидола выявлен и в отношении противосудорожного действия при его комбинации с фенитоином, фенобарбиталом и карбамазепином. При этом показано, что, усиливая основной лечебный эффект препаратов, Мексидол снижает их побочные эффекты.

Существенным преимуществом Мексидола является то, что это малотоксичный препарат с большой терапевтической шириной, практически

не обладает побочными эффектами традиционных нейропсихотропных средств, в частности не оказывает седативного, мышечнорасслабляющего, стимулирующего, эйфоризирующего действий, а также не имеет побочных эффектов, свойственных нейропротекторным препаратам.

Мексидол показал высокий терапевтический эффект при лечении различных неврологических, психических и сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (в т. ч. инсульта); дисциркуляторной энцефалопатии и вегетососудистой дистонии; при нарушениях функций мозга в процессе старения и атеросклерозе, черепно-мозговых травмах, эпилепсии, лечении невротических и неврозоподобных расстройств; при различных нарушениях при алкоголизме, в т. ч. абстинентном синдроме, острых интоксикациях и др. Мексидол оказывает позитивный эффект при лечебно-профилактическом применении у здоровых людей, повышает резистентность организма к воздействию экстремальных факторов (гипоксии, холоду, стрессу, депривации сна и др.), повышает операторскую деятельность, устраняет утомляемость при длительном умственном и физическом напряжении. Выпускают Мексидол в таблетках и ампулах.

За создание и внедрение Мексидола в лечебную практику группе ученых (Дюмаев К.М., Бурлакова Е.Б., Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Жестков В.П., Сернов Л.Н., Верещагин Н.В., Суслина З.А., Миронов Н.В., Шмырев В.И., Федин А.И., Князев Б.А., Авакян Э.А., Лопатухин Э.Ю.) 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” (№ 4861, 2003).

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Новые направления поиска ноотропных препаратов (проблемная статья) // Вестник РАМН. 1998б. № 1. С. 16–21.
2. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. М., 1995. 271 с.
3. Воронина Т.А. Антиоксидант Мексидол. Основные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биология. Наркология. 2001. № 1. С. 2–12.
4. Кутелова О.А. Геропсихотропные свойства антиоксиданта Мексидола и деманол ацелглюмата (экспериментальное исследование) (руководитель – Т.А. Воронина) // Автореф. дисс. канд. биол. наук. М., 1990. 25 с.

5. Тилекеева У.М. Психотропные свойства производных 3-оксипиридина. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 1986. 20 с.
6. Bashkatova V, Narkevich V, Vitskova G, et al. The influence of anticonvulsant and antioxidant drugs on nitric oxide level and lipid peroxidation in the rat brain during penthylene-tetrazole-induced epileptiform model seizures. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:487–92.
7. Voronina TA. Present-day problems in experimental psychopharmacology of nootropic drugs. *Neuropharmacology*. Harwood Academic Publishers GmbH U.K. 1992;2:51–108.
8. Voronina TA. Nootropic drugs in Alzheimer disease treatment. *New Pharmacological Strategies*. In book: *Alzheimer disease: therapeutic strategies*. Birkhauser. Boston 1994;265–69.
9. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Маркина Н.В. и др. Возможные механизмы действия мембрано-активных веществ с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях. Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта М., 1990. С. 54–77.
10. Еременко А.В. Роль мембранотропных свойств производных 3-оксипиридина в фармакологическом эффекте // Автореф. дисс. канд. биол. наук. М., 1988. 22 с.
11. Еременко А.В., Авдулов Н.А., Ганкина Е.М. и др. Влияние субхронического введения феназепам и синтетических антиоксидантов на функциональное состояние синаптических мембран коры головного мозга крыс, подвергнутых длительному стресс-воздействию // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1988. № 1. С. 38–40.
12. Лукьянова Л.Д., Атабаева Р.Е., Шепелева С.Ю. Биоэнергетические механизмы антигипоксического действия сукцинатсодержащего производного 3-оксипиридина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993. № 3. С. 259–260.
13. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы гипоксии // Вестник РАМН. 2000. № 9. С. 3–12.
14. Воронина Т.А., Гарибова Т.Л., Смирнов Л.Д. и др. Геропсихотропные свойства антиоксиданта из класса 3-оксипиридина в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1986а. СII. № 9. С. 307–10.
15. 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. С. 314–16.
16. Voronina TA, Kutepova OA. Experimentally established geropsychotropic properties of 3-hydroxypyridine antioxidant. *Drug Dev Res* 1988;14:353–58.
17. Voronina TA, Nerobkova LN, Kutepova OA, et al. Pharmacological correction of CNS functional disorders and parkinsonian syndrome in old animals. *Ann Ist Super Sanita* 1990;26:55–60.
18. Вальдман А.В., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. и др. Влияние производных 3-оксипиридина на центральную нервную систему // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1985. ХСIX. № 1. С. 60–2.
19. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Телешова Е.С. и др. Антистрессорные эффекты антиоксиданта Мексидола и его аналогов в экстремальных ситуациях // Таврический журнал психиатрии. 2002. Т. 6. № 2. С. 73–4.
20. Середенин С.Б., Бледнов Ю.А., Гордей М.Л. и др. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание НЗ-дiazепама в мозге инбредных мышей // Химико-фармацевтический журнал. 1987. № 2. С. 134–137.
21. Voronina TA, Seredenin SB. Analysis of the mechanism of psychotropic action of 3-hydroxypyridine derivative. *Ann Ist Super Sanita* 1988;24:461–66.
22. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А., Дюмаев К.М. Патент “Противоалкогольное средство”. № 1777878. 1984.
23. Смирнов Л.Д., Воронина Т.А. Патент “Лекарственное средство для лечения наркоманий”. № 2159615. 1999.
24. Алиев А.Н. Характеристика противосудорожной активности в ряду производных 3-оксипиридина. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Баку. 1987, 21 с.
25. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Алиев А.Н. и др. Зависимость между химическим строением и противосудорожной активностью производных 3-оксипиридина // Фармакология и токсикология. 1987. № 1. С. 27–30.
26. Неробкова Л.Н., Воронина Т.А., Алиев А.Н., и др. Об электрофизиологических и биохимических механизмах противосудорожного действия антиоксиданта из класса 3-оксипиридина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1986. № 12. С. 663–665.
27. Стойко М.И. Изучение возможности применения вальпроата натрия, антиоксиданта Мексидола и их комбинации для лечения и профилактики вторично-генерализованных припадков при эпилепсии. Автореф. канд. мед. наук. М., 2002. 23 с.
28. 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. ХСIX. № 5. С. 519–522.