

Инсульты становятся все более значимой причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Изучение механизмов повреждения мозга при сосудистых катастрофах привело к осознанию того факта, что инсульт является неотложным медицинским состоянием. Новые лечебные подходы к интенсивной терапии инсультов стали складываться с выявлением наиболее значимых патофизиологических процессов.

Одним из таких процессов, лежащим в основе структурного и функционального проявления инсультов, является ишемическое поражение нейронов и нейроглии с формированием окислительного стресса. Его патофизиологическая сущность едина при любой экстренной патологии в соответствии с фундаментальным биологическим законом: стрессорные реакции стереотипны. Ишемия-гипоксия запускает каскадно-триггерные патохимические реакции вторичного нейронального повреждения и реализует цитотоксические и эксайтотоксические эффекты. Понимание этого факта позволяет выработать унифицированную тактику интенсивной терапии постишемических повреждений.

Известно, что для нормального функционирования и поддержания ионного транспорта клеткам необходима энергия. Она находится в форме АТФ. Основным субстратом для продукции АТФ является глюкоза. Когда уровень кислорода достаточен, глюкоза метаболизируется в цитозоле клетки до пирувата. Далее пируват поступает в митохондрии. Здесь он окисляется в цикле Кребса до углекислого газа и воды. При этом образуется 38 молекул АТФ из одной молекулы глюкозы. Это единый для всех живых клеток при *in vivo* сопряжения окисления и фосфорилирования с использованием клеточных мембран. Химическая энергия преобразуется в электрическую и осмотическую. Поддерживается нормальная жизнедеятельность нейронов.

Когда в силу каких-либо причин нарушается доставка кислорода, критические изменения метаболизма нейронов наступают очень быстро.

В условиях гипоксии ингибируется цикл Кребса. Митохондрии больше почти не производят АТФ. Пируват метаболизируется до лактата. Анаэробный гликолиз энергетически неэффективен. Только 2 молекулы АТФ образуются из одной молекулы глюкозы. Развивается лактатзависимый внутриклеточный ацидоз. Повышается осмолярность цитозоля. В нейрон устремляется вода. Клетки набухают.

Энергодефицит быстро приводит к повреждению трансмембранного транспорта ионов. Вначале развивается недостаточность K/Na насоса. Возникает трансминерализация. Калий пассивно выходит из клетки. Натрий по градиенту концентрации проникает туда. Затем энергозависимо повреждается функция кальциевой помпы. Накопление кальция приводит к активации кальцийзависимых фосфолипаз (известно, что кальций является универсальным катализатором повреждения). Нарушается и деятельность хлорных каналов. Наступает повреждение и деполяризация мембран. Высвобождается токсичный для мозга глутамат. Избыток его усугубляет нарушения ионного транспорта. Возникают условия для развития цитотоксического отека мозга. Альтерация мембран способствует выходу протеаз из клеточных орга-нелл. Начинается аутолиз. Образуется порочный круг. Однако на клеточном уровне он не замыкается.

В условиях гипоксии и энергодефицита нарушается оксидазная утилизация кислорода с акцепцией 4 электронов и образованием воды. Гипоксия запускает оксигеназ-ный путь утилизации кислорода. Полного четырехэлектронного восстановления его не происходит. На молекулярной, или внешней орбите кислорода остается неспаренный электрон. Возникают синглетные формы кислорода - свободные радикалы. Наиболее активны из них перекись водорода и супероксидный анион. Они неустойчивы, а значит, чрезвычайно агрессивны. При их взаимодействии со стабильными молекулами образуются новые радикалы. Процесс становится лавинообразным.

Патологическая роль свободных радикалов при ишемии мозга заключается в том, что наиболее активно они взаимодействуют с молекулами, формирующими нейрональные и внутриклеточные мембраны. В мозге они состоят из ненасыщенных жирных кислот. Именно они являются главной жертвой свободнорадикального повреждения. Повышается вязкость мембран, утрачивается их пластичность. Распад арахидоновой кислоты вновь генерирует свободные радикалы. Однако и этим порочный круг не исчерпывается.

После периода кислородного голодания в некоторых ранее ишемизированных участках мозга кровотоки неизбежно восстанавливаются. Реперфузия обуславливает многократное повышение парциального напряжения кислорода. Возникает дальнейшая активация свободно-радикальных процессов. Главной мишенью реперфузионного повреждения является капиллярный эндотелий, являющийся морфологической основой гематоэнцефалического барьера. Антикоагуляционная поверхность эндотелия трансформируется в прокоагулянтную. Эндотелиальные клетки набухают. Лейкоциты и тромбоциты вследствие адгезии закупоривают церебральные капилляры. Нарушение капиллярной проходимости усугубляется тем, что повреждение мембран эритроцитов делает их ригидными. Это еще более усиливает нарушения оксигенации. Арахидоновая кислота трансформируется в тромбоксаны и лейкотриены, которые сами обладают повреждающим эффектом. Продукты ее биологической трансформации снижают синтез простаглицлина и индуцируют агрегацию элементов крови. Кроме того, жирные кислоты являются сильнейшими детергентами. В итоге формируются области

невосстановленного кровообращения. Угнетается фибринолитическая активность крови. Расширяется зона инфаркта. Образуются новые зоны пенумбры и пенлюцида. Альтернативно и одновременно свободнорадикальное повреждение приводит к потере ауторегуляции мозгового кровообращения и формированию областей гиперемии, в особенности в области ишемической полутени. Создаются условия для реализации вазогенного отека головного мозга.

К сожалению, и этим патологические последствия гипоксии не исчерпываются. Ишемический каскад нарушает нормальный синтез белков. Токсические нейротрансмиттеры и кальций ингибируют продукцию немедленных ранних генов, служащих посредниками в процессе синтеза белков регенерации. Нарушаются репаративные процессы в нейронах. Наряду с этим альтерация вызывает и активацию генов, ответственных за программируемую гибель клетки, - апоптоз. Нейроны сморщиваются при сохранении интактных мембран. И функционируют до тех пор, пока их ДНК не будет разрушена специально синтезированными эндонуклеазами. Эти два процесса могут обуславливать прогрессивное течение заболевания и немотивированное, на первый взгляд, ухудшение в отсроченном периоде инсульта.

Все названные процессы, составляющие основу окислительного стресса, перекрещиваются, повторяются и взаимозависимы. Окислительный стресс протекает однотипно как при ишемии, так и при геморрагии. Он действует на всех уровнях. Имеется прямая зависимость между накоплением продуктов перекисного окисления и тяжестью патологического процесса. Поэтому терапия окислительного стресса должна быть максимально ранней и максимально активной и должна рассматриваться как церебропротекторная стратегия.

В организме функционирует эндогенная антиоксидантная система. Однако при критических уровнях ишемии-гипоксии она несостоятельна. Требуется введение антиоксидантов извне.

В последние годы сформулировано требование к идеальному церебропротектору - это средство, ослабляющее действие гипоксии путем поддержания энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Наиболее близок к этому требованию отечественный антиоксидант мексидол. Важно, что мексидол воздействует практически на все ключевые звенья окислительного стресса. Он не имеет сродства к известным рецепторам. Следовательно, диапазон его действия максимален. По химической структуре мексидол является солью янтарной кислоты и имеет сходство с пиридоксином. Такая структура облегчает проникновение сукцината в клетку. Реализуется срочный адаптационный механизм. Восстанавливается функционирование цикла Кребса и энергосинтезирующая функция митохондрий. Активируется синтез белка и нуклеиновых кислот. Кроме того, антигипоксическое действие мексидола обусловлено его собственными свойствами. Мексидол окисляется по энергетически выгодному сукцинатоксидазному пути. Благодаря этому поддерживается высокий уровень макроэргов. Стимулируется клеточная репарация.

Высокая липофильность мексидола обеспечивает его селективное защитное действие именно в области биологических мембран. Мексидол оказывает влияние на ее физико-химические свойства. Увеличивает пластичность мембран. Восстанавливает деятельность ионных каналов. Мексидол модулирует рецепторные комплексы мембран, в частности бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый. Усиливает их способность к связыванию. Следовательно, он действует синергично с другими церебропротекторами, в особенности с действующими как прямые агонисты рецепторов.

С одной стороны, препарат уменьшает эффекты десенситизации синапсов и улучшает синаптическую передачу. С другой стороны, мексидол способен увеличивать длительность открытого состояния хлорного канала. Это повышает резистентность к нейрональному возбуждению. Таким образом, восстанавливается интегративная функция головного мозга, реализуется физиологический механизм обратной связи.

Мексидол эффективно стабилизирует биологические мембраны не только нейронов, но и клеток крови. Подавляется агрегация и адгезия тромбоцитов и лейкоцитов. Повышается пластичность эритроцитов. Улучшаются реологические свойства крови. Это способствует устранению церебральной циркуляторной гипоксии. Мексидол оказывает церебральный вазодилатационный эффект, снижает показатели мозгового сосудистого сопротивления, способствует оттоку крови в мозговые вены. Этим опосредованно снижается внутричерепное давление и повышается перфузионное давление мозга, стабилизируется мозговой метаболизм. Активация мексидолом деятельности иммунной системы опосредованно снижает выраженность системной воспалительной реакции, в частности энцефалитической, что существенно для исхода инсульта.

Мексидол обладает антигипоксическим действием, ингибирует свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов. Восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддесмутаза). Ингибирует первичные и гидроксильные радикалы пептидов. Повышает соотношение простагландин/тромбоксан, тормозит образование лейкотриенов.

Мексидол осуществляет и гиполипидемическое действие. Он способен повысить удельное содержание липопротеидов высокой плотности, являющихся сильным антифактором риска инсульта.

Таким образом, мексидол обеспечивает реализацию адаптационных задач организма. Реализуются множест-

венные эффекты препарата, проявляющиеся на различных уровнях организации: антиоксидантные, антигипоксантами, мембранопротекторные, церебропротективные, транквилизирующие, антистрессорные, ноотропные, вегетотропные, противосудорожные.

Учитывая, что реакции окислительного стресса развиваются очень быстро, мексидол необходимо применять максимально рано, в период открытого терапевтического окна - желательнее в первые 6 часов. Это препарат неотложной помощи. Рекомендуемая доза мексидола не менее 300-400 мг в сутки в течение острейшего периода инсульта.

Эффекты мексидола разворачиваются в течение первых 1-1,5 часа. А стойкие системные эффекты достигаются ко вторым суткам. Препарат может вводиться один раз в сутки. Это делает его более привлекательным для амбулаторной практики. Существенно и то, что имеется таблетированная форма препарата, что обеспечивает преемственность на этапах медицинской помощи.

В отделении нейрореанимации ГКБ № 34 г. Новосибирска мексидол применен у 548 больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга: ишемическим инсультом (п = 394), геморрагическим инсультом (п = 112), спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием (п = 42). Клиническими эквивалентами фармакологических эффектов мексидола служили следующие наблюдаемые нами благоприятные сдвиги в течении заболевания.

Статистически достоверно ($P < 0,05$) в более ранние сроки ($2,8 \pm 0,7$ сут.), чем в контрольной группе, достигался регресс нарушений сознания и очаговой симптоматики, в частности афазии и плегии. При прочих равных условиях у больных, получавших в комплексе интенсивной терапии мексидол, при переводе в профильное отделение отмечали большую силу в паретичных конечностях и большую способность к самообслуживанию. Последнее было обусловлено не только восстановлением двигательных функций, но и более полным восстановлением высшей нервной деятельности, в частности критики и ориентации. Мексидол оказывает противосудорожное действие. В наших наблюдениях на фоне применения препарата у больных с судорожной готовностью и эписиндромом дозы противосудорожных средств (карбамазепин) удалось снизить в среднем на 30%. Весьма показателен быстрый выход из состояния сосудистого психоза и алкогольного делирия при включении мексидола в комплекс интенсивной терапии. Достоверно раньше ($2,1 \pm 0,5$ сут.) у этих больных удавалось отказаться от фармакологической плегии, мер медицинского стеснения и строгого надзора. Мексидол способен эффективно снижать выраженность симптомов алкогольной абстиненции. При этом важно, что мексидол не снижает двигательной активности больных на фоне устранения продуктивной психической симптоматики. Это является профилактикой синдрома деафферентации, пролежней, застойной пневмонии, венозного стаза, флеботромбозов.

Внося существенный вклад в восстановление интегративной функции головного мозга, мексидол обеспечивает ускоренное восстановление адекватных поведенческих реакций. Клинически значимо уменьшается уровень тревожности, негативизма и агрессии. Как сопутствующий эффект наблюдается нормализация ночного сна и снижение потребности в снотворных препаратах.

На основе первого опыта использования мексидола у наиболее тяжелой категории больных с тяжелой черепно-мозговой травмой можно сделать предварительные выводы, что суммарные фармакологические эффекты мексидола в сочетании с другими средствами интенсивной терапии позволяют уменьшить продолжительность искусственной вентиляции легких у больных с травматической комой.

Положительные клинические эффекты мексидола зарегистрированы у всех больных, получавших мексидол. Нейроофтальмологическая динамика характеризовалась более ранним, чем в контрольной группе, уменьшением застойных явлений на глазном дне, улучшением соотношений диаметра артерий и вен сетчатки. Эти изменения хорошо коррелировали ($r = 0,7$) с повышением оценки по шкале ком Глазго. Благоприятное воздействие мексидола на мозговую кровоток и перфузионное давление (по расчетным данным) подтверждалось данными транскраниальной доплерографии. В серийных исследованиях было зарегистрировано уменьшение степени ангиоспазма (снижение линейной скорости мозгового кровотока по средней мозговой артерии до возрастной стресс-нормы), нормализация индекса Линденгардена и коэффициента овершута. Лабораторным подтверждением эффектов мексидола было достоверное снижение уровня среднетоксических молекул, нормализация нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, улучшение показателей кислотно-основного состояния крови.

Способность мексидола снижать выраженность реперфузионного повреждения косвенно подтверждается отсутствием случаев геморрагического пропитывания ишемических очагов, в том числе и у больных, получавших в комплексе интенсивной терапии такие препараты, как фраксипарин и гепарин. В то же время подобное осложнение встречалось у больных контрольной группы.

Безусловно, положительная клинико-лабораторная динамика течения сосудистых заболеваний головного мозга обусловлена не только монотерапией мексидолом, но всем комплексом интенсивной терапии. И все же действие его столь отчетливо, что оно без труда прослеживается на фоне применения других эффективных препаратов, используемых у нейрореанимационных больных.

Кроме того, мексидол обладает и отсроченным действием: геропротекторным, антиатерогенным,

гепатозащитным.

Аллергических реакций при использовании мексидола не зарегистрировано. Из побочных эффектов следует отметить появление дурноты и тошноты при быстром болюсном введении высоких доз мексидола у некоторых больных. Этот эффект легко профилактируется уменьшением скорости болюсного введения препарата или переходом на капельное введение.

Вышеизложенное позволяет рекомендовать мексидол как препарат выбора для купирования окислительного стресса при сосудистых мозговых катастрофах. Введение мексидола в рутинную практику терапии инсультов обеспечит улучшение результатов лечения. Это один из редких случаев, когда отечественный препарат значительно превосходит по своей эффективности все известные зарубежные аналоги. Аналогов мексидола просто не существует ни в зарубежной, ни в российской фармакопее. Безусловно, обоснованным и своевременным было бы включение мексидола в фармакологические формуляры. Подробная информация о препарате на сайте: www.mexidol.ru