

Перший досвід застосування нового поглинача вільних радикалів Ксаврону у хворих на ішемічний інсульт

Резюме. *Актуальність.* При гострому ішемічному інсульті (ГІІ) досліджено понад 1000 речовин із можливою нейропротекторною дією, однак їх ефективність вважають недостатньо переконливою. У 2018 році в Україні розпочався випуск нового поглинача вільних радикалів Ксаврону (діюча речовина — едаравон), який із 2001 року успішно призначається в Японії для лікування ГІІ та входить до японського національного протоколу лікування ГІІ. **Мета:** дослідити ефективність застосування нового нейропротективного препарату Ксаврон (едаравон) у комплексі терапії хворих на ГІІ. **Матеріали та методи.** Було проведено проспективне клініко-неврологічне й лабораторне обстеження 28 хворих (13 жінок і 15 чоловіків), які перенесли ГІІ. Хворих розподілили на дві групи, що не відрізнялися між собою за основними характеристиками й проведеним лікуванням. Проте хворим першої групи ($n = 18$) призначали Ксаврон (30 мг едаравону) двічі на добу. У групі контролю ($n = 10$) препарати з нейропротективною дією не використовували. **Результати.** Аналіз оцінок за шкалою коми Глазго показав наявність позитивної динаміки в пацієнтів без суттєвої статистичної різниці між групами ($p > 0,05$). Проте аналіз оцінок за шкалою FOUR показав, що в групі Ксаврону починаючи з 5-ї доби рівень свідомості відновлювався швидше, ніж у групі контролю. Так, до 9–10-го дня лікування різниці між першою групою й контролем стала вірогідною ($p < 0,05$). На третю добу лікування у хворих контрольної групи рівень нейронспецифічної енолази (NSE) зріс у 10 разів (з 9,2 до 96,4 нг/мл). У подальшому спостерігалася швидке зниження рівня NSE, який у першій групі хворих до 10-ї доби лікування нормалізувався, а в контрольній групі до 10-го дня лікування не досяг референтних значень ($p < 0,05$). **Висновки.** Уведення Ксаврону (едаравону) у хворих на ГІІ виявилось вірогідно ефективним за показниками неврологічного статусу (рівень свідомості за шкалою FOUR) і динамікою рівнів неврологічних маркерів (NSE). Потрібні подальші дослідження для з'ясування ролі Ксаврону (едаравону) в комплексі інтенсивної терапії ГІІ.

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт; нейропротекція; едаравон; Ксаврон

Вступ

Гострий ішемічний інсульт (ГІІ) є другою за поширеністю причиною смерті після ішемічної хвороби серця й основною причиною інвалідності у світі. В Україні, згідно з офіційною статистикою, щороку стається близько 100 тис. інсультів (понад третина з них — у людей працездатного віку), 30–40 % хворих на інсульт помирають упродовж перших 30 днів і до 50 % — упродовж одного року від початку захворювання, 20–40 % хворих, які вижили, стають залеж-

ними від сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності), і лише близько 10 % повертаються до повноцінного життя [1, 2].

З клінічного погляду наявність можливих оборотних змін у зоні ішемічної напівтіні при ГІІ дає підставу вести боротьбу за збереження функції нейронів і дає можливість розробляти ефективні шляхи фармакологічної корекції патогенетичних зрушень на різних етапах захворювання. Такою терапією, що зменшує пошкодження, запобігає смер-

ті нейронів на клітинному й молекулярному рівнях або сприяє відновленню клітин мозку після гострої ішемії або реперфузії, є медикаментозна *нейропротекція* [3].

Концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування. Так, в експерименті при ГП досліджено понад 1000 речовин, і в багатьох випадках результати були дуже обнадійливими. Однак на сьогодні жодна речовина не продемонструвала беззаперечної ефективності (тобто здатності істотно покращувати клінічно значущі результати лікування захворювання) у контрольованих клінічних випробуваннях при ГП [4]. Понад 70 препаратів із нейропротективною дією апробовано в третій фазі рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, однак їх ефективність вважають недостатньо переконливою [5].

У 2018 році в Україні розпочався випуск нового неврологічного препарату групи нейропротекторів — *Ксаврон*. Діюча речовина цього розчину — едаравон. То ж що відомо про цей новий для України лікарський засіб?

Едаравон (відомий у Японії під назвою Радикат®) розроблений і виведений на японський ринок компанією Mitsubishi Tanabe Pharma у 2001 році. З того часу едаравон успішно призначається в Японії для лікування гострого ішемічного інсульту, багато років входить до японського національного протоколу лікування гострого ішемічного інсульту (рівень рекомендацій В) [6]. При цьому слід врахувати, що Японія належить до числа країн з одним із найнижчих показників смертності від інсульту у світі.

Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним засобом, який серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами [7]. Вільні радикали є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією. Вони спричиняють перекисне окиснення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку [8]. Завдяки своїй амфільності (від дав.-грец. *αμφις* — обоє, *φιλία* — любов, дружба) едаравон поглинає як жиро-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон. Отже, він пригнічує окиснення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують даний ланцюг [7].

Завдяки такому механізму дії едаравон сприяє зменшенню зони ішемічного ушкодження й істотному покращанню віддалених наслідків інсульту при застосуванні в ранні терміни й у зв'язку з цим претендує на роль емпіричної терапії для даної категорії пацієнтів [8]. У гострій стадії ішемічного інфаркту головного мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення й розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми,

повільна загибель нейронів. Саме таким чином Ксаврон гальмує ранній і пізній етапи ішемічного процесу і запобігає реперфузійному ушкодженню при гострому ішемічному інсульті [7].

На сьогодні ефективність і безпечність едаравону в лікуванні ішемічного інсульту показана в багатьох клінічних дослідженнях [9–11]. Так, за даними дослідження ІІ фази, при застосуванні едаравону в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом при оцінці функціонального стану за шкалою Ренкіна через 3 міс. після розвитку інсульту відзначали повну відсутність функціональних порушень у 27 з 125 хворих (21,6 %) проти 12 з 125 (9,6 %) у хворих у групі плацебо [9]. Кокрейнівський огляд, що охопив результати лікування 496 хворих на інсульт, які перебували на стаціонарному лікуванні в госпіталах Китаю й Японії, також продемонстрував кращі результати у хворих, яким застосовували в комплексі лікування едаравон [12]. Повідомляється, що при одночасному застосуванні едаравону й тромболітичної терапії рекомбінантним тканинним активатором плазміногену (rt-PA) легше досягається швидке відновлення кровотоку [13]. Відомо також, що розробники едаравону отримали премію інновацій Японії за створення цієї речовини [8].

Отже, наявність значного позитивного міжнародного досвіду застосування едаравону у хворих на ГП та поява відповідного вітчизняного препарату зумовили необхідність проведення даного дослідження.

Мета: дослідити ефективність застосування нового нейропротективного препарату Ксаврон (едаравон) у комплексі терапії у хворих на гострий ішемічний інсульт.

Матеріали та методи

Для реалізації мети дослідження було проведено проспективне комплексне клініко-неврологічне й лабораторне обстеження 28 хворих (13 жінок і 15 чоловіків), які перенесли гострий ішемічний інсульт. Критерієм залучення в дослідження був перенесений гострий первинний ГП, верифікований клініко-неврологічними й нейровізуалізаційними методами.

Критерієм вилучення з дослідження була наявність у хворого тяжкої коморбідної патології: гострий інфаркт міокарда, гостра ниркова, печінкова й дихальна недостатність, епілепсія, пухлина головного мозку, геморагічний інсульт.

Хворих розподілили на дві групи. Хворим першої групи (n = 18) призначали Ксаврон («Юрія-Фарм», Україна), що містить 1,5 мг едаравону в 1 мл розчину, в дозі 30 мг едаравону (1 ампула) двічі на добу, вранці й увечері, шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули розчиняли у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Препарат застосовували у формі краплинного внутрішньовенного вливання (40–60 крапель на хвилину). У групі контролю (n = 10) препарати із заявленою нейропротективною дією не використо-

Таблиця 1. Основні характеристики хворих у групах дослідження ($M \pm SD$)

Показник	Групи дослідження		
	Перша	Контроль	Різниця між групами (p)
Кількість хворих, n	18	10	–
Вік, роки (Me [Q1; Q3])	58,5 [51,75; 64,0]	59,0 [52,5; 63,5]	> 0,05
Стать, чоловіки, n (%)	10 (55,5)	5 (50,0)	> 0,05
Зріст, см	172,0 \pm 8,7	173,6 \pm 9,3	> 0,05
Маса тіла, кг	82,3 \pm 10,9	82,9 \pm 8,7	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	27,8 \pm 2,6	27,5 \pm 1,8	> 0,05
Оцінка за шкалою NIHSS при госпіталізації, бали	13,4 \pm 3,1	12,9 \pm 3,7	> 0,05

ували. Групи хворих не розрізнялися за основними антропометричними й клініко-інструментальними характеристиками, що відображено в табл. 1.

Обстеження пацієнтів передбачало клініко-лабораторний моніторинг, біохімічні й коагулологічні аналізи крові. Діагноз ішемічного інсульту та його локалізацію верифіковано за допомогою комп'ютерної (КТ) і/або магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку. Як критерії ефективності церебропротективної терапії ми обрали рекомендовані в літературі [14] параметри: оцінка рівня свідомості за шкалою коми Глазго (ШКГ) і шкалою FOUR, кількість балів за шкалою NIHSS (оцінка тяжкості інсульту) та індекс Бартел (оцінка повсякденної активності); рівень нейронспецифічної енoлази (Neuron specific enolase — NSE; маркер ушкодження нейронів); показники церебральної оксиметрії (rSO₂; маркер оксигенації головного мозку). Зазначені параметри визначалися в пацієнтів протягом усього періоду лікування, наприкінці лікування проводили контрольне нейровізуалізаційне дослідження (КТ або МРТ).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel 2010 і SPSS 13.0 з використанням непараметричних методів. Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за t-критерієм Стьюдента. Для

оцінки вірогідності різниці декількох відносних величин, пов'язаних між собою, застосовували χ^2 -критерій Пірсона.

Результати та обговорення

Аналіз оцінок за ШКГ показав наявність позитивної динаміки в більшості пацієнтів обох груп без суттєвої статистичної різниці ($p > 0,05$). Проте не в усіх хворих була можливість застосовувати шкалу коми Глазго (наявність інтубаційної трубки, моторна афазія), тому було раціонально оцінити стан свідомості пацієнтів за шкалою FOUR (рис. 1). У групі, у якій використовувалася для нейропротекції Ксаврон, починаючи з 5-ї доби рівень свідомості відновлювався швидше, ніж у групі контролю. Згідно з аналізом за шкалою FOUR, до 9–10-го дня лікування різниця між першою групою та контролем стала відчутною й досягла рівня статистичної вірогідності ($p < 0,05$).

При аналізі динаміки оцінки тяжкості інсульту за шкалою NIHSS було встановлено, що хворі мали переважно ПІ середнього ступеня тяжкості (у межах 10–12 балів за NIHSS), протягом лікування кількість балів повільно поступово знижувалася без статистичної різниці між основною і контрольною групами дослідження ($p > 0,05$).

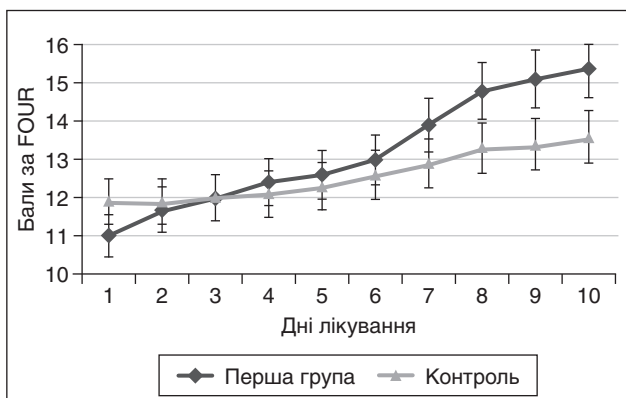


Рисунок 1. Динаміка оцінок за шкалою FOUR

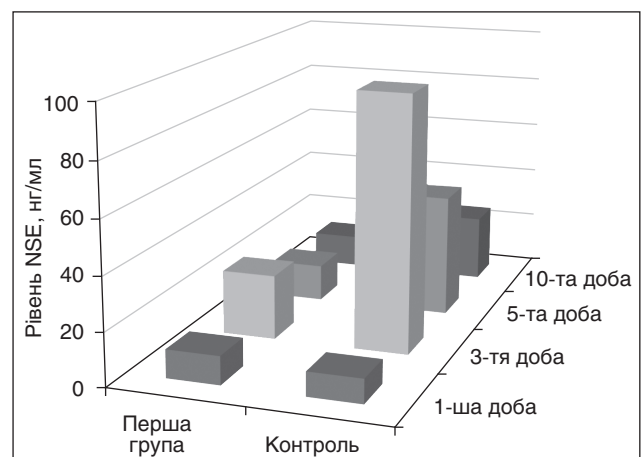


Рисунок 2. Динаміка рівнів NSE

При аналізі динаміки маркера ушкодження нейронів (NSE) були отримані такі результати. На третю добу лікування у хворих обох груп рівень NSE перевищував нормальні показники, причому найбільшою мірою — у хворих контрольної групи, у яких рівень NSE зріс у 10 разів (з 9,2 до 96,4 нг/мл). У подальшому спостерігалось швидке зниження рівня NSE, який в основній групі хворих до 10-ї доби лікування досягнув нормальних показників. У контрольній групі динаміка зниження NSE не була такою вираженою, і до 10-го дня лікування рівень NSE не досяг референтних значень (рис. 2).

При оцінці показників церебральної оксиметрії було виявлено, що у хворих різних вікових груп із різноманітними коморбідними станами цей показник може значно варіювати — від 65 до 90 %, а в разі виникнення ГП показник церебральної оксиметрії над ураженою півкулею знижується. Під час дослідження було відзначено, що у хворих контрольної групи спостерігалось різке зниження rSO₂ (особливо на 3-тю — 4-ту добу) з наступним повільним і тривалим його підвищенням. У хворих, які отримували Ксаврон (едаравон), зниження rSO₂ було виражене меншою мірою і було менш тривалим, хоча різниця між групами дослідження не була статистично вірогідною (p > 0,05).

Висновки

— Уведення Ксаврону (едаравону) у хворих на ГП виявилось вірогідно ефективним за основними показниками неврологічного статусу (рівень свідомості за шкалою FOUR) і динамікою рівнів неврологічних маркерів (NSE).

— Потрібні подальші дослідження для з'ясування ролі й місця Ксаврону (едаравону) в комплексі інтенсивної терапії ішемічного інсульту.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Хобзей Н.К., Мищенко Т.С., Голик В.А., Ипатов А.В. Эпидемиология инсульта, клинические и экспертные аспекты в Украине // Судинні захворювання головного мозку. — 2010. — № 4. — С. 2-6.
2. Галушко О.А. Особенности возникновения та перебігу электролитных нарушений в острый период инсульта у хворих на цукровий діабет // Медицина неотложных состояний. — 2017. — № 1(80). — С. 87-92.

3. Fisher M. Neuroprotection of acute ischemic stroke. Where are we? // *Neuroscientist*. — 1999. — № 5. — P. 392-401.

4. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА: Адаптована клінічна настанова. — К.: Видавець Д.В. Гуляєв, 2012. — 144 с.

5. Moretti A., Ferrari F., Villa R.F. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges // *Pharmacol. Ther.* — 2015 Feb. — 146. — P. 23-34.

6. Kern R., Nagayama M., Toyoda K., Steiner T., Hennerici M.G., Shinohara Y. Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke // *Cerebrovasc. Dis.* — 2013. — 35(5). — P. 402-418.

7. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. Наскільки ефективен едаравон при ліченні острого ішемічного інсульту і бічного аміотрофічного склерозу? // Міжнародний неврологічний журнал. — 2018. — № 6(100). — С. 46-58.

8. В Україні анонсовано появу нового препарату Ксаврон (едаравон) для лікування гострого ішемічного інсульту і бічного аміотрофічного склерозу // *Аптека*. — 2018. — № 31(1152). — С. 2.

9. Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters // *Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — 15(3). — 222-229.

10. Kaste M., Murayama S., Ford G.A., Dippel D.W., Walters M.R., Tatlisumak T. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MCI-186 in patients with acute ischemic stroke: new formulation and dosing regimen // *Cerebrovasc. Dis.* — 2013. — 36. — 196-204.

11. Ohta Y., Takamatsu K., Fukushima T., Ikegami S., Takeda I., Ota T. et al. Efficacy of the free radical scavenger, edaravone, for motor palsy of acute lacunar infarction // *Intern. Med.* — 2009. — 48. — 593-596.

12. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S., Wu B., Li J. Edaravone for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — 12. — CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.

13. Kimura K., Aoki J., Sakamoto Y., Kobayashi K., Sakai K., Inoue T. et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients a preliminary study // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — 313. — 132-136.

14. Титов И.И. Эффективность, безопасность и переносимость комбинации электролитов и цитиколина (Нейроцитин®) у пациентов с острым ишемическим инсультом: первые результаты исследования // Міжнародний неврологічний журнал. — 2017. — № 1(87). — С. 64-72.

Отримано 12.02.2019 ■

Галушко А.А.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Первый опыт применения нового поглотителя свободных радикалов Ксаврона при ишемическом инсульте

Резюме. *Актуальность.* При остром ишемическом инсульте (ОИИ) исследовано более 1000 веществ с возможным нейропротекторным действием, однако их эффективность считают недостаточной убедительной. В 2018 году в Украине начался выпуск нового поглотителя сво-

бодных радикалов Ксаврона (действующее вещество — эдаравон), который с 2001 года успешно назначается в Японии для лечения ОИИ и входит в японский национальный протокол лечения ОИИ. **Цель:** исследовать эффективность применения нового нейропротективного

препарата Ксаврон (эдаравон) в комплексе терапии у больных ОИИ. **Материалы и методы.** Было проведено проспективное комплексное клинично-неврологическое и лабораторное обследование 28 больных (13 женщин и 15 мужчин), перенесших ОИИ. Больных разделили на две группы, которые не различались по основным характеристикам и проводимому лечению. Однако больным первой группы ($n = 18$) назначали Ксаврон (30 мг эдаравона) дважды в сутки. В группе контроля ($n = 10$ больных) препараты с нейропротективным действием не использовали. **Результаты.** Анализ оценок по шкале комы Глазго показал наличие положительной динамики у большинства пациентов обеих групп без существенной статистической разницы ($p > 0,05$). Однако анализ оценок по шкале FOUR показал, что в группе Ксаврона начиная с 5-го дня уровень сознания восстанавливался быстрее, чем в группе контроля. Согласно анализу по шкале

FOUR, до 9–10-го дня лечения разница между первой группой и контролем стала достоверной ($p < 0,05$). На третий день лечения у больных контрольной группы уровень нейронспецифической енолазы (NSE) вырос в 10 раз (с 9,2 до 96,4 нг/мл). В дальнейшем наблюдалось быстрое снижение уровня NSE, который в основной группе больных до 10-го дня лечения нормализовался, а в контрольной группе до 10-го дня лечения не достиг референтных значений ($p < 0,05$). **Выводы.** Введение Ксаврона (эдаравон) у больных с ОИИ оказалось достоверно эффективным по показателям неврологического статуса (уровень сознания по шкале FOUR) и динамики уровней неврологических маркеров (NSE). Требуется дальнейшие исследования для выяснения роли Ксаврона (эдаравон) в комплексе интенсивной терапии ОИИ.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт; нейропротекция; эдаравон; Ксаврон

O.A. Halushko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

First experience of using Xavron, a free radical scavenger, in patients with acute ischemic stroke

Abstract. Background. In acute ischemic stroke (AIS), more than 1,000 substances with known neuroprotective effects have been studied, but their effectiveness is considered insufficiently convincing. In 2018, Ukraine launched the release of a new free radical scavenger Xavron (active ingredient — edaravone), which since 2001 has been successfully prescribed in Japan for the treatment of AIS and is a part of the Japanese national guidelines for the treatment of AIS. The purpose of this work is to study the effectiveness of a new neuroprotective drug Xavron (edaravone) in the comprehensive therapy of patients with AIS. **Materials and methods.** A prospective, integrated clinical, neurological and laboratory examination was conducted in 28 patients (13 women and 15 men) with AIS. The patients were divided into two groups that did not differ in terms of main characteristics and treatment. However, patients in the first group ($n = 18$) received Xavron (30 mg edaravone) twice daily intravenously. In the control group ($n = 10$), the drugs with neuroprotective effect were not used. **Results.** The analysis of Glasgow Coma Scale scores showed a positive dynamics in the majority of patients in both groups

without significant statistical difference ($p > 0.05$). However, the analysis of FOUR (Full Outline of UnResponsiveness) scores showed that in the group where Xavron was used for neuroprotection, since day 5 the level of consciousness was restored more quickly than in the control group. The difference between group 1 and controls became significant within 9–10 days of treatment ($p < 0.05$). On day 3 in the control group, the level of neuron-specific enolase (NSE) increased by 10 times (from 9.2 to 96.4 ng/ml). Subsequently, there was a rapid decrease in the NSE level, which in the main group of patients was normalized until day 10 of treatment, and in the control group, the NSE level did not reach the reference values within 10 days of therapy ($p < 0.05$). **Conclusions.** The use of Xavron (edaravone) in patients with AIS was significantly effective in terms of neurological status (level of consciousness on the FOUR scale) and the dynamics of neurological markers (NSE). Further research is needed to clarify the role of Xavron (edaravone) in the intensive care of AIS patients.

Keywords: acute ischemic stroke; neuroprotection; edaravone; Xavron