

«Реанімаційні заходи» для нейрона в умовах ішемічного каскаду

До вашої уваги представлено огляд доповідей, присвячених обґрунтуванню необхідності призначення нейропротекторної терапії при гостром інсульті, що основана на даних доказової бази й досвіді Японського товариства неврологів та інсультологів. Доповіді прозвучали в межах науково-освітнього форуму «Академія інсульту – 2019», що відбувся 31 жовтня – 1 листопада в Києві. Україну вперше відвідав професор-невролог з Японії зі світовим ім'ям – Юкіто Шіногара, що є екс-президентом Японської асоціації боротьби з інсультом та Азіатсько-Тихookeанської організації спеціалістів з інсульту. Також він очолював авторський колектив із розробки японських настанов щодо менеджменту інсульту в 2004 та 2009 рр.

Менеджмент інсульту в Японії: сучасні японські керівництва з лікування інсульту



Професор Юкіто Шіногара (лікарня Татікави, Токіо, Японія) приділив увагу статистичним даним: тривалість життя японців станом на 2017 р. в середньому складала 81,09 року (чоловіки) та 87,26 року (жінки). Тривалість активного життя населення Японії – найвища у світі – 72,14 та 74,79 року відповідно. Якщо у 70-х рр. минулого сторіччя інсульт був лідером серед причин смерті японців, то вже у 2017 р. смертність від інсульту суттєво знизилася до третього місця після онкології та патології серця. Захворюваність на інсульт залишилася без змін, хоча частка тяжких випадків знизилася. Успіхи Японії в плані боротьби з інсультом професор Шіногара пов’язує зі зміною способу життя громадян (наприклад зменшення споживання солі з 10 до 6 г/добу), регулярними щорічними обстеженнями їхнього стану здоров’я та високими стандартами надання медичної допомоги у країні. Зокрема, Японія посідає 1-ше місце у світі за кількістю комп’ютерних томографів і друге – за кількістю апаратів МРТ.

Японські спеціалісти розробили власні рекомендації щодо боротьби з інсультом, відштовхуючись насамперед від проведених у країні досліджень. Японські досягнення в боротьбі з інсультом свідчать про ефективність застосування японських підходів до менеджменту інсульту. Цікавою тенденцією за період з 1984 по 2007 рр. є скорочення частки лакунарних інсультів (з 49,1 до 19,0%) на тлі підвищення частоти розвитку кардіоемболічного (з 17,2 до 27,9%) та атеротромботичного (з 27,7 до 50,1%) (Shinohara et al., 2006), що, ймовірно, пов’язано зі зміною стилю життя японців. На сьогодні відсотковий розподіл за підтипами інсульту в Японії не відрізняється від такого у Європі.

Юкіто Шіногара зазначив, що перші клінічні рекомендації в Японії щодо терапії інсульту опубліковані у 2004 р., наразі готується вже 4-те видання. Японський протокол з менеджменту інсульту практично ідентичний протоколам США та Європи, за винятком незначних відмінностей:

1. Використання меншої дози тромболітичного агента (0,6 мг/кг на відміну від 0,9 мг/кг за європейським протоколом). Японці генетично більш схильні до кровотеч, ніж європейці. Результати досліджень J-ACT, NINDS, SITS-MOST, STARS, CASES, NINDS довели, що доза 0,6 мг/кг альтеплази однаково ефективна у японського населення як і 0,9 мг/кг в європейській популяції. При цьому дозування 0,6 мг/кг пов’язане з нижчим ризиком кровотеч.

2. Призначення антитромбоцитарних препаратів, цілостазолу для профілактики. Як зазначалося вище, японці характеризуються більшою схильністю до кровотеч, тому доза тромболітичного засобу є меншою; іншим нюансом, зумовленим цією особливістю, є достатня ефективність цілостазолу (інгібітора фосфодіестерази м’якої дії) у плані вторинної профілактики (Shinohara et al., 2011). Якщо прийняті рішення про призначення ацетилсаліцилової кислоти, дозу суттєво зменшують. Утім, дані щодо архітектоніки пристінкового тромбу підтверджують наявність значної кількості тромбоцитів та фібрину, що свідчить про активацію коагуляційного каскаду. Тому слід розглядати питання призначення комбінованого лікування (антитромбоцитарні та антикоагулянтні засоби) для профілактики некардіоемболічного інсульту.

3. Призначення меншої дози антикоагулянтів літнім пацієнтам.

4. Застосування з метою захисту пенумбрі едаравону, який пригнічує перекисне окиснення ліпідів, оксидативний стрес, ендотеліальне ураження та загибель нейронів.

В Японському протоколі зазначено: «Едаравон, із метою забезпечення прогностичного нейропротекторного ефекту, рекомендовано призначати пацієнтам із гострим церебральним інфарктом (тромбоз або емболія) (*рівень доказовості B*)» (Shinohara et al., 2011). Причиною включення едаравону до протоколу лікування була статистично достовірна користь щодо поліпшення функціональних результатів за шкалою Ренкіна через три місяці після інсульту в групі едаравону (Edaravone Acute Infarction Study Group, 2003). В іншому дослідженні відзначено переваги призначення едаравону порівняно з антитромбоцитарним агентом озагрелом при некардіоемболічному ішемічному інсульту (Shinohara et al., 2009). До того ж виявлено, що додавання едаравону до тромболітичної терапії сприяє зниженню частоти симптоматичного внутрішньочерепного крововиливу та поліпшенню результатів лікування (Yamaguchi, 2017).

Модератори та присутні в залі лікарі скористалися унікальною нагодою й задали професору Шіногарі декілька запитань. Професор підтвердив, що 100% населення покривається державною програмою страхування здоров’я, хоча в деяких випадках певну частину витрат на терапію пацієнт сплачує самостійно. Лікування едаравоном також повністю або частково компенсується державним медичним страхуванням. Наразі до 70% пацієнтів із гострим інсультом в Японії отримують едаравон. Препарати тваринного походження (церебролізин) в Японії взагалі не використовуються, і професор Шіногара про застосування цього препарату при інсульти ніколи раніше не чув.

На завершення спікер наголосив, що своєчасна діагностика та оптимальна терапія з доведеною ефективністю є запорукою зменшення летальності внаслідок інсульту. Едаравон є суттєвим важелем впливу в умовах критичного стану – ішемії нейронів головного мозку при інсульти.

Ефективна стратегія захисту мозку від вторинного ушкодження в умовах ішемії



Завідувачка кафедри нервових хвороб та нейрохірургії факультету післядипломної освіти Дніпропетровської державної медичної академії, член-кореспондент НАМН України, д. мед. н., професор Людмила Антонівна Дзяк розкрила питання досягнення перспективної терапевтичної мети захисту мозку в умовах гострої ішемії.

Актуальність проблеми підтверджується статистичними даними, що були опубліковані 2017 р. у виданні *The Lancet Neurology*: інсульт є першопричиною втрати потенційних років життя внаслідок непрацездатності та передчасної смерті (у 47,3%); летальні випадки через інсульт складають 67,3%. За даними 2018 р., захворюваність на інсульт в Україні становить 280-290 випадків на 100 тис. населення. Щороку в нашій країні інсульт забирає життя 40-45 тис. осіб, що дорівнює 87 випадкам на 100 тис. населення, тоді як у Європі – 37-47 випадкам на 100 тис. населення.

Спікер зауважила, що кожної хвилини при інсульти необоротно ушкоджується 2 млн нейронів, тож відсторонення часу до порятунку мозкової речовини підвищує ризик інвалідизації та смерті (Saver, 2005). Важливо розуміти, що загиблі нейрони є тригерами вторинного ураження мозку. Кожного року відбувається еволюція поглядів, спрямована на розширення показань і терапевтичного вікна для надання допомоги з доведеною ефективністю – тромболізу та тромбектракції. Проводяться передові діагностичні процедури, наприклад комп’ютерно-томографічна (КТ) перфузія для детекції ядра інфаркту та пенумбрі (зони потенційно оборотної ішемії).

Окрім того, в ішемізованій тканині мозку відбувається низка патологічних процесів. Так, глутамат-кальцієвий каскад включає:

- надлишкове вивільнення глутамату із закінчень ішемізованих нейронів (ексайтотоксичний вплив);
- активацію рецепторів NMDA/AMPA, кайнату (Watkiss et al., 1990);
- вхід C^{2+} у клітину ззовні та вихід із внутрішньоклітинного депо, активацію кальпайну та ушкодження цитоскелету;
- збільшення мітохондріальної проникності за рахунок відкриття вольтаж-залежних проникних мітохондріальних пор (Zhao et al., 2019);
- розвиток мітохондріальної дисфункції, зниження синтезу АТФ;
- запуск перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), ферментативного розщеплення;
- порушення клітинної мембрани та вивільнення арахідонової кислоти, що є попередником факторів ПОЛ: простагландинів, тромбоксану, гідрокси- та гідропероксижирних кислот, лейкотрієнів;
- зниження функціонування антиоксидантних захисних систем в умовах ішемії;
- формування окисного стресу, активацію ендонуклеаз та фрагментацію ДНК (Shirley et al., 2014);
- апоптоз клітини, ураження міжендотеліальних контактів, ендотеліальної вистілки, розвиток ендотеліальної дисфункції.

Судинна патологія пов’язана з порушенням синтезу або функціонування в судинній системі оксиду азоту (NO). Продукцію NO в організмі каталізують три ізформи ферменту синтази NO (NOS): конструктивні (нейрональна, ендотеліальна) та індуцибельна (макрофагальна), субстратом для яких слугує амінокислота L-аргинін. Гіперпродукція NO за рахунок експресії нейрональної та індуцибельної NOS – ключові фактори загибелі нейронів, астроцитів і клітин мікроглії. Дефіцит ендотеліальної NOS призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, вазоконстрикції та тромбоутворення.

Параadox проведення тромболізу та реперфузійних процедур як терапевтичних заходів полягає у розвитку реперфузійного синдрому: вторинне ураження тканин активними формами кисню при відновленні кровопостачання у тривало ішемізованій ділянці (Lin et al., 2016; Chen et al., 2018). При реперфузійному синдромі протягом двох хвилин після відновлення кровотоку виникає гіперемія, яка призводить до вазомоторного паралічу з наступною гіпоперфузією (Chen et al., 2018). У реакціях окисного стресу NO має антиоксидантні властивості, однак при накопиченні у тканинах на тлі дефіциту ендотеліальної NOS може посилювати негативні ефекти активних форм кисню (нітрозативний чи нітративний стрес), що є провідними механізмами розвитку локальної ішемії мозку з порушенням гомеостазу всього клітинного кластера (Chamorro et al., 2016; Tao et al., 2012).

Механізм ішемічного реперфузійного ушкодження головного мозку включає оксидативний стрес, інфільтрацію лейкоцитами, адгезію і агрегацію тромбоцитів, активацію комплементу, мітохондріальні механізми, порушення гематоенцефалічного бар’єру, що в сукупності веде до розвитку набряку або геморагічної трансформації (Lin et al., 2016). Тому сьогодні існує гостра потреба у визначенні нових лікувальних альтернатив для пацієнтів з ішемічним інсультом.

Л.А. Дзяк зазначила унікальні терапевтичні властивості препарату едаравон, який з 2009 р. включений у протокол лікування гострого ішемічного інсульту в Японії (*рівень доказовості B*) (Miyaji et al., 2015). Едаравон (Ксаврон) – блокатор ішемічного каскаду, низькомолекулярний антиоксидант, який шляхом пасивної дифузії проникає через клітинні мембрани й активно поглинає пероксильні радикали. Едаравон – амфіфільна молекула, яка «ловить» як водяні, так і жиророзчинні вільні радикали. При ішемічному інсульти едаравон (Watanabe et al., 2018):

- блокує NMDA-рецептори, що зменшує надходження кальцію до клітини;
- знижує інтенсивність перекисного окиснення ліпідів;
- поглинає вільні радикали;

- збільшує продукцію нейронального NO, блокує активацію нейрональної та індуцибельної NOS;
- опосередковано блокує продукцію медіаторів запалення;
- зменшує адгезію клітин на ендотелії.

Доповідачка докладніше зупинилася на доказовій базі ефективності едаравону при інсульті. Встановлено, що препарат сприяє підвищенню вдвічі частоти ранньої реканалізації при проведенні тромболізису (Kikuchi et al., 2013). Також у ретроспективному обсерваторіальному дослідженні ($n=11\,508$) виявлено, що раннє додаткове призначення едаравону разом з ендоваскулярним втручанням знижує летальність (групи ендоваскулярної процедури – 17,3, комплексної терапії з едаравоном – лише 9,8%), удві рази знижує частоту внутрішньочерепних крововиливів (2,7 та 1,4% відповідно) та поліпшує функціональний стан пацієнтів при виписці (Enomoto et al., 2019).

На основі метааналізу трьох випробувань доведено, що функціональні результати, оцінені за шкалою Ренкіна, поліпшуються вдвічі при додаванні едаравону до основної терапії (Feng et al., 2011). У базовому реєстраційному дослідженні впливу едаравону на гострий інфаркт головного мозку ($n=250$) без проведення тромболізису при призначенні препарату в перші 24 год у кожного третього пацієнта (в перші 72 год – у кожного другого) були повністю відсутні постінсультні наслідки через три місяці після події (Otomo et al., 2003).

Ксаврон (едаравон) – вітчизняний генерик японського препарату Радікат, що представлений у формі розчину для ін'єкції 1,5 мг/мл в ампулах по 20 мл.

Додатково при інсульті, спираючись на власний досвід, професор Л.А. Дзяк порекомендувала застосовувати L-аргінін (Тівортін), що являє собою єдиний субстрат синтезу NO – базового компоненту фізіологічного функціонування ендотелію, а також (Bai et al., 2009):

- зменшує адгезію лейкоцитів до судинної стінки;
- знижує проліферацію гладком'язових клітин судин, що запобігає патологічному ремоделюванню;
- пригнічує агрегацію тромбоцитів;
- сприяє вазодилатації.

L-аргінін (Тівортін) використовують по 100-200 мл внутрішньовенно крапельно протягом 10 днів (починаючи з 4-го дня після судинної катастрофи) та надалі по дві мірні ложки (10 мл) 2-3 р/добу 14 днів.

Насамкінець доповіді Л.А. Дзяк зауважила, що завдяки описаним вище механізмам дії едаравон (Ксаврон) та L-аргінін (Тівортін) мінімізують реперфузійно-ішемічне пошкодження та сприяють відновленню фізіологічного ендотеліального функціонування, тобто впливають на ключові аспекти в умовах ішемічного пошкодження мозку.

Реперфузійний механізм збереження мозку в гострому періоді інсульту



Д. мед. н., професор, завідувач кафедри нейрохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ) **Микола Єфремович Поліщук** приєднався до попереднього спікера щодо необхідності розв'язання проблеми нейропротекції в умовах гострій ішемії. Як відомо, ішемічний інсульт виникає внаслідок атеросклеротичних змін, тромбемболії, стенозу судин, що призводять до зниження церебрального перфузійного тиску. Останній залежить від середнього артеріального тиску (АТ) – суми показників діастолічного та третини пульсового, а також внутрішньочерепного тиску. Перфузійний тиск має становити ≥ 80 мм рт. ст., середній АТ ≥ 90 мм рт. ст. Таким чином, системний АТ не слід знижувати, якщо при ішемічному інсульті він не вищий за 180/100 мм рт. ст., а при геморагічному – за 145 мм рт. ст.

Артеріальна гіпертензія та помірна гіперволемія є важливими факторами профілактики розширення зони напівтіні, а нормальна осмолярність та нормоглікемія – запобігання набряку мозку. Адекватна гемодинаміка та оксигенация крові – обов'язкові елементи невідкладної терапії ішемічного інсульту. Після отримання результатів КТ-ангіографії тактика залежить від таких характеристик тромбозу:

- поширений невисокий тромб – показанням для проведення тромбекстракції;
- тромбування внутрішніх артерій (довжина тромбу ≤ 8 мм) – передбачає проведення тромболізису протягом 3-4,5 год;

- за наявності тромбів різного розміру слід розглянути ендоваскулярні втручання: тромбекстракцію, тромбаспірацію протягом 6-9 год (максимум до 12 год).

Оскільки кількість ішемічних інсультів в Україні становить понад 80 тис. на рік, а в перспективі за оптимальної організації допомоги тромбекстракцією та тромболізисом буде забезпечене не більш ніж 10% пацієнтів, треба визначити альтернативний варіант допомоги при інсульті. Використання едаравону (фенілметилпіразолону) – японський протокольний стандарт лікування гострого ішемічного інсульту, розроблений завідувачем кафедри нейрології Медичного університету Окаяви (Японія), професором Коджі Абе наприкінці 1980-х рр. Із 2000-х рр. едаравон широко застосовують при гострому ішемічному інсульту в Японії, а з 2009 р. він включений в японський протокол лікування гострого ішемічного інсульту. Едаравон рекомендував себе як ефективний засіб при бічному аміотрофічному склерозі, а з 2017 р. затверджений FDA для лікування даної нозології.

Доповідач зазначив, що едаравон є блокатором ішемічного каскаду для ранньої емпіричної терапії гострого ішемічного інсульту чи транзиторної ішемічної атаки. При застосуванні в першу добу препарат дозволяє повністю уникнути постінсультних наслідків у кожного 3-го пацієнта, а в 7 із 10 спостерігається значне поліпшення загального неврологічного стану; при застосуванні в перші 72 год

у кожного 2-го хворого виявляється значне поліпшення загального стану (Otomo et al., 2003; Feng et al., 2011). Додатково спікер навів дані останнього дослідження впливу раннього призначення едаравону при ендоваскулярній реперфузійній терапії (тромбектомії). Препарат отримували 89,3% пацієнтів (середній вік – 75 років) із гострим ішемічним інсультом ($n=11\,508$) з перших 48 год від початку події до 14 днів. Виявлено, що у групі едаравону на відміну від плацебо (Enomoto et al., 2019): достовірно частіше (32,3 та 25,9% відповідно) досягнуто функціональної незалежності після виписки; спостерігалася нижча госпіタルна летальність (9,8 та 17,3% відповідно); зафіксовано вдвічі нижчу частоту внутрішньочерепних крововиливів (2,7 та 1,4% відповідно).

Ксаврон (едаравон) – вітчизняний генерик японського препарату Радікат (1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону), випускається у формі розчину для ін'єкції в ампулах по 20 мл № 2 та № 10. Вміст ампули розчиняють у 100 мл 0,9% NaCl та вводять внутрішньовенно протягом 30 хв вранці й увечері по 1 ампулі (30 мг).

Професор М.Є. Поліщук завершив доповідь словами: «Мозок – це час, тому при інсульті необхідно застосовувати всі методи, спрямовані на збереження функції головного мозку».

Підготувала **Маргарита Марчук**

3v



КСАВРОН едаравон 30 мг



ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ ВІЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА

СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. **ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН⁻), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекисне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембрани, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку.

На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічує виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, пошкодження гіпокампу.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Тяжка форма ниркової недостатності. Пірерутильність до складових препарату. **УПАКОВКА.** По 20 мл в ампулах склянки; по 2 ампули у контурній чаркувальній упаковці, по 1 чаркувальній упаковці у пачці з картону; по 5 ампул у контурній чаркувальній упаковці у пачці з картону. Категорія відпуску: ЗА. Рецептом. РП МЗ України: UA/16780/01/01 по 21.06.2023. Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua