



# Сучасні препарати та технології

## Использование нового акцептора свободных радикалов эдаварона (КСАВРОН) в лечении острого ишемического инсульта

©

STATE-OF-ART  
TECHNOLOGY  
AND MEDICATION

**И.С. Зозуля<sup>1</sup>**, д. мед.н., профессор; **А.А. Волосовец<sup>1</sup>**, д. мед.н., доцент;  
**А.И. Зозуля<sup>1</sup>**, д. мед.н., доцент; **А.А. Каминский<sup>2</sup>**; **К.Б. Козлюк<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев;

<sup>2</sup>Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи.

В мире возникает ежегодно около 17 млн инсультов (более 1/3 случаев – в возрасте 20–64 года). Сосудисто-мозговые заболевания являются третьей причиной смерти в мире (около 6,7 млн или 12% летальных случаев) и второй – в Украине (около 90 000 или 14% летальных случаев) [1, 2].

Если ситуация кардинально не изменится, то до 2030 года число умерших от инсульта в мире увеличится до 12 млн человек, а количество жителей с последствиями инсульта достигнет 70 млн человек [2]. Сегодня в Украине регистрируется 110–120 тысяч инсультов в год, причем из них около 22% являются повторными. Эксперты подтверждают, что смерть и инвалидность в результате инсульта угрожает каждому пятому жителю Украины. В нашей стране через 20 дней от начала

инсульта умирает 30–40% пациентов, а через год – 50%. В странах Европы эти показатели составляют 10–17% и 28–32% соответственно, что свидетельствует как о важности оказания качественной помощи больным с инсультом в острый период, так и подчеркивает важность последующих профилактических мероприятий [3].

**Цель исследования** – оценить эффективность использования препарата эдаварон (МСІ – 186) для лечения больных с острым инфарктом головного мозга.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежено 40 хворих з острым інфарктом головного мозку в віці від 45 до 70 років, середній вік  $62 \pm 1,2$  років. Хворі доставлялись в Київську міську клінічну лікарню швидкої медичної допомоги в перші 3–4,5 години від початку виникнення симптоматики.

Були проведені клінічні (неврологічні і кардіологічні) дослідження, інструментальна діагностика для підтвердження діагнозу в формі комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ), ультразвукового дослідження судин голови (УЗІГ), транскраніальної доплерографії (ТКДГ), лабораторні дослідження. Для оцінки стану пацієнта використовувались сучасні шкали: NIHSS, ESS, шкала ком Глазго. В стаціонарі критеріями включення в дослідження були: виявлення у хворих ішемічного інсульту в області каротидного басейну, час початку симптоматики менше 48 годин, вік від 18 до 70 років, рівень свідомості згідно шкали ком Глазго більше 9 балів, показник ESS менше 80 балів, підтвердження ішемії на КТ і МРТ.

Критерії виключення: алергія, прийом інших препаратів для захисту мозку, участь в інших клінічних дослідженнях на протязі 3 місяців, порушення функції печінки, нирок, серця, деменція, психічні розлади, серйозні захворювання інших органів і систем, пухлики головного мозку, травматичні ураження головного мозку.

Автори деталізували інформацію догоспітального етапу в стосунку анамнезу і стану пацієнта, визначали загальне клінічне становище, характер неврологічного статусу, точний час появи симптомів, артеріальний тиск, температуру тіла, рівень глюкози в крові, результати ЕКГ, дані про перенесені в найближчий час інсульт, інфаркти, операції, травми, гострі кровотечі і ін-

функції, вказання на ліки, які пацієнт приймав в день захворювання, оцінювали судинні фактори ризику, наявність артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (СД), фібриляції передсердь. Визначали тяжкість стану хворого, його свідомість, стан життєвих функцій. Дані нейровізуалізаційних досліджень були оцінені спільно з нейрорадіологами і нейрохірургами. Рішення про проведення терапії з використанням препарату едаравон (МСІ – 186) було прийнято спільно з лікарями: неврологом, нейрохірургом і анестезіологом. Воно було позитивним в разі відсутності на КТ/МРТ ознак внутрішньочерепного кровотечі, а також при показниках шкали NIHSS 5–20 балів.

При призначенні препарату автори враховували, що едаравон – новий акцептор вільних радикалів і має здатність нейропротекторного дії шляхом зниження ступеня пошкодження клітин ендотелію судин і зменшення наслідків пошкодження нейронів при ішемії мозку [4]. Крім того, даний препарат також має здатність запобігати церебральній вазоспазму [5].

Відомо, що вільні радикали грають велику роль в ураженні головного мозку в результаті ішемії. При ішемічному стані прискорюється метаболізм арахідонової кислоти в тканинах головного мозку, в тому числі в мікросудинному руслі, що призводить до підвищення кількості вільних радикалів. Вільні радикали уражають мембрани шляхом перекисного окислення ненасичених жирних кислот в фосфоліпідах, формують клітинні мембрани, що призводить до послідовному прогресуванню процесу, і в результаті – ішемічному ураженню головного мозку в формі смерті нейронів і набуття головного мозку [6].

Доказано, що новий акцептор вільних радикалів едаравон (МСІ – 186) 3-метил-1-феніл-2-тиразолін-5-ОН, молекулярна маса 174,2 г/моль, інгібує

перекисное окисление липидов и повреждение клеток эндотелия сосудов *in vitro* [7]. В моделях ишемии головного мозга крыс эдаравон может уменьшать отек головного мозга, повреждение тканей, позднюю смерть нейронов и не вызывает неврологические расстройства. Кроме того, он может предупреждать церебральный вазоспазм в моделях субарахноидальных кровоизлияний [8]. Первые исследования проводились в институтах Японии с декабря 1993 года по март 1996 года. Критерием включения в исследование были стационарные пациенты, которые перенесли ишемический инсульт сроком до 72 часов, включая пациентов с тромботическим и эмболическим инсультом. Уровень сознания у них составлял от 0 (в сознании) до 30 (способность к пробуждению с помощью механических или вербальных раздражителей) по шкале ком Японии [9].

Эффект эдаравона был оценен при введении 20, 30 и 60 мг препарата 2 раза в сутки у 85 пациентов с острым инфарктом мозга, а на втором этапе – при более позднем введении у 356 пациентов на протяжении 72 часов после начала заболевания по 10, 30 и 45 мг 2 раза в сутки внутривенно. Результаты этих исследований показали положительную динамику при неврологических нарушениях без возникновения серьезных осложнений [7–9]. В результате этих исследований рекомендуется вводить эдаравон в дозе 30 мг 2 раза в сутки внутривенно на протяжении 14 дней. Доказано, что эдаравон имеет нейропротекторный эффект в случае острого инфаркта мозга [9].

Авторы провели лечение эдаравоном пациентов с острым ишемическим инсультом в каротидной системе, который развился в течение первых 4–6 часов. Эдаравон вводили по 30 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней.

Препарат назначался стационарным пациентам, которые перенесли ишемический инсульт атеротромботического ( $n=20$ ) и кардиоэмболического ( $n=20$ ) подтипов. Уровень сознания пациентов находился в пределах 15–9 баллов по шкале ком Глазго.

Было получено информированное согласие на назначенное лечение от самого пациента либо от его родственников.

Использовали эдаравон в ампулах объемом 20 мл, содержащих 30 мг препарата. Содержимое ампулы растворяли в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно на протяжении 30 минут каждые 12 часов в течение 10 дней. На протяжении введения эдаравона фибринолитические препараты не использовались.

Контрольную группу составили 20 больных с острым ишемическим инсультом, которые принимали цитиколин. Он использовался в дозе по 1000 мг внутривенно 2 раза в сутки 10 дней. Основная и контрольная группы были идентичными по демографическим показателям.

Сопутствующее лечение проводилось согласно принятым в Украине клиническим протоколам оказания медицинской помощи при ишемическом инсульте.

В процессе лечения не разрешалось назначение антипаркинсонических и дофаминергических препаратов. Были исключены также вазоактивные препараты, не использовались блокаторы кальциевых каналов.

После введения эдаравона авторы проводили мониторинг пациентов, который включал оценку витальных функций и неврологического статуса в первые 2 часа (каждые 30 минут), затем каждые 4 часа, 48 и 72 часа. Оценка неврологического статуса проводилась по шкале NIHSS после введения первые 2 часа, затем каждые 4 часа. Контроль МРТ (СКТ) осуществлялся через 24 часа после первого введения, затем через 6–8 дней и на 10-й день после введения препарата.

Мониторинг АД проводился постоянно согласно протоколу, манжетка накладывалась на противоположном плече от того, где стоял катетер.

Контроль уровня глюкозы проводили ежедневно или каждые 4 часа, если у пациента до начала введения

препарата был выявлен высокий уровень глюкозы в крови (выше 10 ммоль/л). При необходимости использовали введение простого инсулина из расчета 1–1,5 ЕД на каждый 1 ммоль/л глюкозы крови. Утром и вечером измеряли температуру тела, при показателях выше 37,5°C пациентам назначали парацетамол 500 мг перорально однократно. Из лабораторных исследований проводили развернутый общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ), общий анализ мочи (белок, сахар, лейкоциты, эритроциты), биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, креатинин, мочевины, общий билирубин, общий холестерин, триглицериды).

## Результаты и их обсуждение

Результаты лечения ишемического инсульта путем внутривенного введения эдаравона (Ксаврон) и цитиколина свидетельствовали о более выраженном устранении неврологического дефицита в группе эдаравона. Сравнительная эффективность восстановления неврологических функций в обеих группах представлена в таблице.

На фоне лечения эдаравоном у пациентов более значительно регрессировали субъективные жалобы. Также достоверно более выражено регрессировал неврологический дефицит в группе эдаравона, что продемонстрировано показателями шкалы NIHSS.

Следует отметить, что побочных реакций при применении обоих препаратов не было отмечено, а переменные показатели безопасности в группах на этапе исследования существенно не отличались. Переносимость исследуемых препаратов оценивалась как хорошая.

## Выводы

На основании результатов данного исследования можно рекомендовать применение препарата эдаравон

**Таблица.** Сравнительная эффективность восстановления неврологических функций в обеих группах (лечение эдаравоном и цитиколином)

Препараты	Шкала NIHSS, баллы		
	До лечения	7-е сутки	10-е сутки
Цитиколин	13,7±0,7	8,2±1,7	7,0±1,0*
Эдаравон	13,0±0,95	6,9±1,3	4,5±1,2*

Примечание: \* – статистически достоверная разница показателей в сравнении с началом заболевания ( $p \leq 0,05$ ).

(Ксаврон) в дозе 30 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней внутривенно для лечения ишемического инсульта в каротидном бассейне как более эффективную терапию, чем цитиколин.

## Литература

1. Зозуля И.С., Зозуля А.И. Мозговой инсульт: настоящее и перспективы // Экстренная медицина. – 2016. – №4. – С. 8–15.
2. Зозуля И.С., Волосовець А.О. Организация та надання медичної допомоги при гострому порушенні мозкового кровообігу на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах // Український медичний часопис. – 2016. – №4 (114). – С. 24–28.
3. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний. – К.: ООО «Библиотека «Здоровье Украины», 2014. – 644 с.
4. Edaravone Acute Brain Infarction Study Group. Effects of novel free radical scavenger edaravone (MCI-186), on acute brain infarction // Cerebrovascular diseases. – 2003. – Vol. 15. – P. 222–229.
5. He X.D., Cheng W.L., Dai S.W. et al. Edaravone for elderly patients with acute brain infarction // Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases. – 2007. – Vol. 33 (5). – P. 313–315.
6. Ju. L., Yang L.H., Liu J.H. Edaravone of acute of acute cerebral infarction // Chinese Journal of Gerontology. – 2007. – Vol. 27. – P. 2446–2441.
7. Minematsu K., Yamaguchi T., Origasa H., Hashi K. et al. Edaravone in combination with argatroban for the treatment of acute atherothrombotic brain infarction: the Edaravone Argatroban Stroke Therapy (EAST) study // Stroke. – 2009. – Vol. 40 (4). – P. 106.
8. Lapchak P.A. A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: is edaravone an effective neuroprotective therapy? // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2010. – Vol. 11. – P. 1253–1263.
9. The Nordic Cochrane Centre. The Cochrane collaboration/ Review Manager (RevMan)/ Version 5.1 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane collaboration, 2011.