

НОВІ МОЖЛИВОСТІ фармакотерапії пацієнтів із гострим ішемічним інсультом

Гострий ішемічний інсульт залишається однією з найпоширеніших причин смерті та інвалідизації у світі. Нейропротектори, які можливо сьогодні застосовувати навіть за низького рівня спроможності надання медичних послуг, можуть стати альтернативою складній процедурі тромболізу. Нейропротектори захищають ішемізовані нейрони та нейросудинні одиниці від незворотних ушкоджень, посилюють нейропластичність і сприяють процесу відновлення. До вашої уваги представлено огляд статті M. Kaste et al. «Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MCI-186 in Patients with Acute Ischemic Stroke: New Formulation and Dosing Regimen», опублікованої у виданні *Cerebrovascular Diseases* (2013; 36: 196–204), що присвячена аналізу результатів дослідження ефективності нейропротектора едаравону в двох режимах дозування.

Як зазначають автори, частота випадків інсульту зростає швидше в країнах із низьким рівнем доходу, де меншою мірою готові до лікування цієї патології (Langhorne et al., 1995). За даними рандомізованих клінічних досліджень (РКД), застосування в умовах стаціонару таких методів, як тромболізис і краніектомія, поліпшує результати лікування у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Проте тромболітична терапія хоч і сприяє такому поліпшенню, але не підходить для більшості пацієнтів через незначну тривалість періоду досягнення терапевтичного ефекту та протипоказання, найвагомішим серед яких є підвищений ризик розвитку внутрішньомозкового крововиливу (Hacke et al., 2008; Lees et al., 2010; Sandercock et al., 2012; Wardlaw et al., 2009). Крім того, проведення тромболізу потребує відповідного досвіду, інфраструктури та ресурсів, що не доступні у багатьох країнах із середнім рівнем добробуту. Тому безпечні нейропротектори, які можна вводити навіть за низького рівня надання медичних послуг, можуть стати альтернативою процедурі тромболізу (Kaste, 2012). Оскільки вказані засоби захищають ішемізовані нейрони та нейросудинні одиниці від незворотних ушкоджень, посилюють нейропластичність і сприяють процесу відновлення нервової тканини.

На сьогодні проведено оцінювання багатьох нейропротекторів для лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, однак лише едаравон зареєстрований в Японії як препарат для медичного застосування (Diener et al., 2000; Bogousslavsky et al., 2002; Walters et al., 2005; Warach et al., 2006; Teal et al., 2009; Mitsubishi Tanabe Pharma Co, 2013). Едаравон інгібує перекисне окиснення ліпідів *in vitro*; зокрема продемонстровано його ефективність під

час дослідження на тваринних моделях гострого ішемічного інсульту (Watanabe et al., 1998; Abe et al., 1988; Mizuno et al., 1998; Yuki et al., 2007; Yamamoto et al., 2009). Крім застосування нейропротектору як монотерапії, використання едаравону в поєднанні з рекомбінантним тканинним активатором плазміногену стало поширеним методом лікування гострого ішемічного інсульту в Японії. В умовах обсерваційного дослідження комбінована терапія була асоційована з низькою частотою розвитку симптоматичних внутрішньочерепних крововиливів і низьким рівнем смертності (Yamaguchi et al., 2013).

У Японії 2001 р. едаравон сертифіковано як препарат для лікування гострого ішемічного інсульту, при цьому схема дозування 30 мг передбачала внутрішньовенне його введення протягом 30 хв двічі на день із максимальною тривалістю лікування 14 днів (Edaravone Acute Brain Infarction Study Group, 2003; Mitsubishi Tanabe Pharma Co, 2013). Однак незначна тривалість стаціонарного лікування більшості пацієнтів із гострим ішемічним інсультом в Європі та короткий період напіввиведення едаравону з плазми крові людини зумовлюють потребу в менш тривалих, але ефективних методах лікування (Shibata et al., 1998).

За встановленим при доклінічних фармакологічних дослідженнях діапазоном ефективної концентрації в плазмі крові M. Kaste et al. вивчали застосування нової схеми введення та дозування едаравону в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, де передбачалося досягнення цільової концентрації 250–1000 нг/мл та її підтримки упродовж 72 год (Yuki et al., 2007). Вчені досліджували безпеку, переносимість і фармакокінетику едаравону за схеми терапії — внутрішньовенне болюсне введення з подальшою 72-годинною внутрішньовенною інфузією.

Матеріали та методи дослідження

У багатоцентровому подвійному сліпому РКД контрольованому плацебо вивчали ефективність двох різних дозувань едаравону у двох групах пацієнтів (по 18 осіб кожна). Пацієнти віком від 40 до 80 років брали участь у дослідженні, якщо:

- вони були функціонально незалежними до розвитку інсульту (кількість балів за модифікованою шкалою Ренкіна до інсульту 0–2);
- лікування, передбачене дизайном дослідження, можливо було розпочати протягом 24 год після розвитку інсульту;
- оцінка стану пацієнтів за шкалою тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (NIHSS) становила 3–15 балів, і вони були при ясній свідомості (за пунктом 1а NIHSS = 0).

Виключали з дослідження пацієнтів із внутрішньочерепними крововиливами на підставі даних комп'ютерної томографії (КТ) на момент госпіталізації. До дослідження не залучали пацієнтів із: тяжкими супутніми захворюваннями з прогнозованою тривалістю життя < 6 місяців; вираженими порушенням функції нирок або прогнозованим кліренсом креатиніну < 30 мл/хв; тяжкими порушеннями функції печінки або підвищеними рівнями активності печінкових ферментів; які отримували тромболітичну терапію; проходили курс лікування антибіотиками через наявну інфекцію.

Рандомізовані пацієнти у співвідношенні 2 : 1 із формуванням груп отримували едаравон або плацебо відповідно. Усі учасники перебували в умовах стаціонару під наглядом щонайменше протягом п'яти днів після початку 72-годинної інфузії. Їхній стан оцінювали на момент 0, 5, 24, 48 та 72-ї години проведення інфузії досліджуваного препарату, а також через 77, 81, 96 та 120 годин від початку втручання. Осіб, які перебували в стаціонарі понад 8 днів, додатково обстежували під час виписки. Так, повторні два амбулаторні огляди під час моніторингу проводили на 31-й і 87-й дні відповідно.

Вчені досліджували два варіанти проведення внутрішньовенної інфузії: пацієнти основної 1-ї групи отримували навантажувальну дозу 0,08 мг/кг із подальшою безперервною інфузією 0,2 мг/кг/год протягом 72 год, натомість пацієнти основної 2-ї групи — навантажувальну дозу 0,16 мг/кг із подальшою безперервною інфузією 0,4 мг/кг/год упродовж 72 год.

Параметри безпеки включали оцінку наявності побічних ефектів, зокрема тяжких; місцевих реакцій у ділянці проведення інфузії; модифікованого загального показника нейропатії (Cornblath et al., 1999). Крім того, оцінювали основні показники життєдіяльності, дані електрокардіографії (ЕКГ), масу тіла, дані фізикального обстеження й зміни лабораторних показників (клінічна біохімія та гематологічні показники), результати КТ. Місце проведення інфузії вивчали на наявність болю, свербіж, еритеми, набрякості, запалення, флєбіту, утворення виразок та некрозу до і після болюсної ін'єкції та за зміни інфузійного пакета що 24 години.

Оцінка фармакокінетики охоплювала аналіз концентрації едаравону в плазмі, рівнів метаболітів едаравону (глюкуроніду та сульфату) в зразках крові до початку

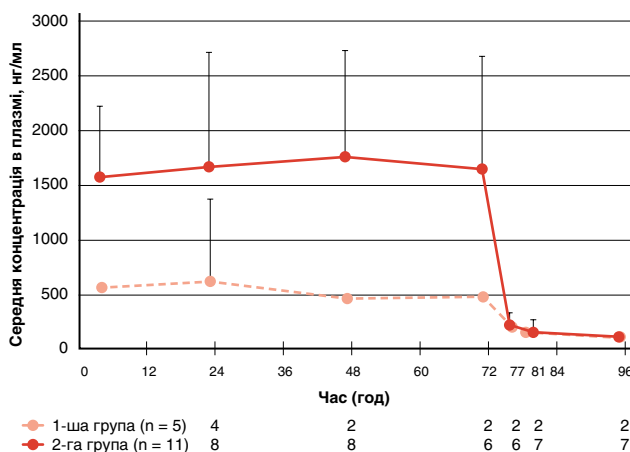


Рисунок 1. Концентрація едаравону в плазмі впродовж періоду лікування, вертикальними відрізками позначено 95 % довірчі інтервали

Адаптовано згідно з M. Kaste et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MCI-186 in Patients with Acute Ischemic Stroke: New Formulation and Dosing Regimen. *Cerebrovasc Dis.* 2013. Vol. 36. P. 196–204.

інфузії (0 год), під час введення засобу через 5, 24, 48 та 72 годин і через 5, 9 і 24 години після закінчення втручання. Порушення, пов'язані з інсультом, оцінювали за допомогою шкали NIHSS, індексу Бартела та модифікованої шкали Ренкіна.

Результати дослідження

Дослідження проводили в дев'яти дослідних центрах Фінляндії, Нідерландів і Великої Британії. Усього рандомізовано 36 пацієнтів, із яких 12 отримували терапію едаравоном в основній 1-й групі, 13 — в основній 2-й групі; 11 пацієнтів об'єднано в групу застосування плацебо.

Безпечність і переносимість препарату

Випадків із летальними наслідками під час дослідження не зареєстровано. Із 36 пацієнтів 32 (88,9 %) повідомили про 109 випадків побічних ефектів, зокрема у трьох пацієнтів виникли тяжкі побічні явища. Більшість небажаних ефектів мали легку або середню тяжкість. Фібриляцію передсердь частіше фіксували в 2-й групі, але, окрім цього, не виявлено інших відмінностей щодо частоти розвитку побічних ефектів між досліджуваними групами. Головний біль (12 випадків) був найчастішим небажаним явищем із боку нервової системи, нудота (8 випадків) — із боку шлунково-кишкового тракту, а артеріальна гіпертензія (9 випадків) — із боку судинної системи. Серед усіх цих випадків лише 26 побічних ефектів у 16 пацієнтів (зокрема, два тяжкі випадки), на думку експертів, були пов'язані з лікуванням.

Зокрема, серед тяжких побічних ефектів, зареєстрованих у трьох пацієнтів, лише один асоціювався з лікуванням: один пацієнт у 2-й групі повідомляв про спалах подагри; інші два не вважали пов'язаними з терапією: геміпарез, який стався через 6,5 години після початку інфузії у пацієнта групи плацебо, та ішемічний інсульт, який розвинувся через 56 днів після закінчення втручання у пацієнта 2-ї групи. У 1-й групі десять випадків побічних ефектів у шести пацієнтів розглядали як можливо пов'язані з лікуванням: нудота (чотири випадки), блювання, втома, флєбіт у ділянці інфузії, збільшення рівня

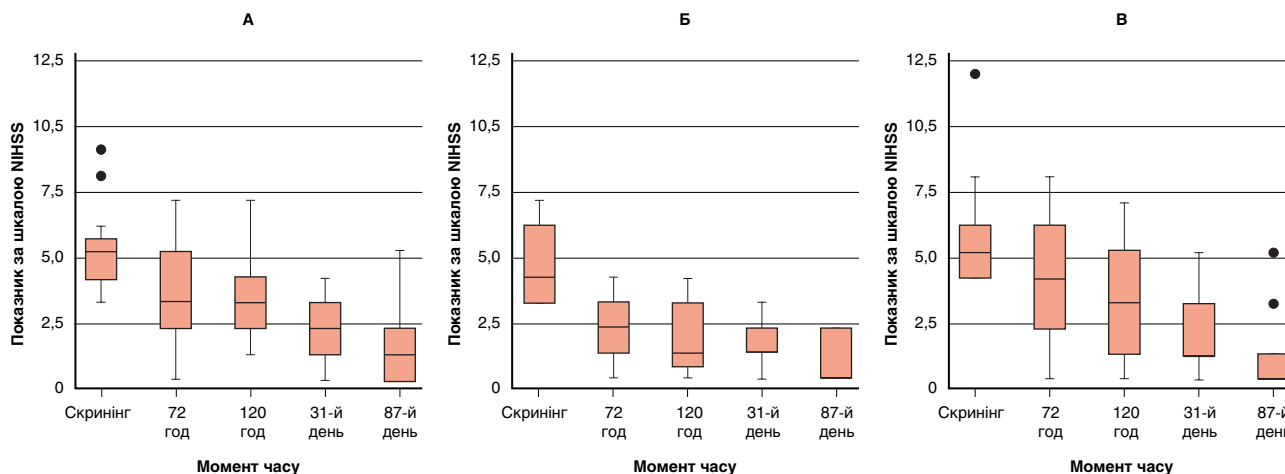


Рисунок 2. Діаграма розкиду показників за шкалою NIHSS у досліджуваній популяції (А – 1-ша група, Б – 2-га група, В – група плацебо)

Адаптовано згідно з M. Kaste et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MCI-186 in Patients with Acute Ischemic Stroke: New Formulation and Dosing Regimen. *Cerebrovasc Dis.* 2013. Vol. 36. P. 196–204.

активності печінкових ферментів, головний біль і вторинне прогресування інсульту (порушення мозкового кровообігу).

У 2-й групі шість випадків побічних ефектів у п'яти пацієнтів вважали можливо або ймовірно пов'язаними з лікуванням: брадикардія, інфекційне ураження в ділянці інфузії, підвищення рівня активності лужної фосфатази, гіперглікемія та гіпотензія. А в групі застосування плацебо в п'яти пацієнтів встановлено дев'ять випадків побічних ефектів, які вважали можливо пов'язаними з терапією: блювання, пірексія, підвищення рівня активності креатинфосфокінази, патологічні результати функціональних печінкових тестів, повторний інсульт (порушення мозкового кровообігу), легкий головний біль, часткові судоми, сонливість та висипання на шкірі.

Клінічні лабораторні аналізи: результати клінічних біохімічних і гематологічних досліджень

Як відомо, показники клінічних біохімічних досліджень, що виходять за межі норми референтного діапазону, реєстрували щонайменше раз у кожного пацієнта. Дев'ять показників експерти оцінили як клінічно значущі побічні ефекти. Чотири з дев'яти клінічно значущих показників вважали пов'язаними з дією досліджуваного препарату. Серед них в одного пацієнта з 1-ї групи на 4-й день зафіксовано помірне збільшення рівнів печінкових ферментів, що тривало 30 днів. Результати гематологічних досліджень, поза межами референтного діапазону, встановлено щонайменше раз у 32 із 36 пацієнтів (9 – із 1-ї групи, 12 – із 2-ї групи та у всіх 11 пацієнтів – із групи плацебо). Більшість мала ізольований та спорадичний характер, жоден показник експерти не визнали як клінічно значущий.

Модифікований загальний показник нейропатії

Симптоми периферичної нейропатії оцінювали за допомогою модифікованого загального показника нейропатії через 120 годин, на 31-й і 87-й дні відповідно. Якщо пацієнта виписували зі стаціонару в період поза діапазоном 5 ± 3 днів, цей показник визначали також і на момент виписки (шість пацієнтів – у 1-й групі, чотири – у 2-й групі та п'ять – у групі плацебо). Переважно пацієнти

у цьому дослідженні мали показники, що відповідали нормі (0 балів) при скринінгу загальних симптомів чутливості, вегетативних і рухових симптомів, сенсорної та рухової функції. Незначні коливання фіксували у деяких пацієнтів протягом періоду оцінювання, проте загалом ці зміни не були клінічно значущими щодо жодного із досліджуваних показників у кожній із трьох груп.

Під час скринінгу виявлено більше варіацій, що стосувалися загального оцінювання рефлексів. Цей показник коливався від 3 до 0 балів (гомілковостопний рефлекс відсутній; інші знижувалися до рівня всіх рефлексів, що відповідали нормі) при скринінгу в 1-й групі порівняно з 2-ю групою та групою плацебо, у яких він становив 0 або 1 бал (ахілів рефлекс знижений). На 87-й день у жодного пацієнта показник > 2 балів не зафіксовано.

Оцінка фармакокінетики препарату

Динаміку концентрації едаравону в плазмі пацієнтів 1-ї та 2-ї груп зображено на рисунку 1. Концентрації швидко зростали і досягали постійних значень протягом 24 годин від початку інфузії, залишаючись постійними до закінчення лікування (через 72 год). Установлено певні варіації, спричинені дією клінічних чинників, які обґрунтовували необхідність відхилення від запланованої схеми дозування. Середні показники концентрації едаравону в плазмі крові наприкінці інфузії в 1-й і 2-й групах становили 391 і 1595 нг/мл із медіанами 397 та 1780 нг/мл відповідно. Тобто концентрація наприкінці інфузії зростала залежно від дозування. Середні показники концентрації глюкуроніду в плазмі наприкінці втручання становили 5679 і 8496 нг/мл у 1-й і 2-й групах відповідно. Зокрема, концентрації сульфату в плазмі становили 12 089 і 14 621 нг/мл в 1-й і 2-й групах відповідно. На концентрацію едаравону не мали впливу показники функції нирок або інші пацієнт-асоційовані параметри.

Порушення, пов'язані з інсультом

Зміни параметрів неврологічного дефіциту, пов'язані з інсультом, вимірювали у всіх пацієнтів за допомогою оцінювання показника за шкалою NIHSS на початковому рівні, наприкінці лікування (72 год), через 120 год, на 31-й день і наприкінці дослідження (87-й день).

Власне, поліпшення середнього показника за NIHSS фіксували в усіх трьох групах пацієнтів (рис. 2). Показник за модифікованою шкалою Ренкіна та індекс Бартела оцінювали наприкінці інфузії (72 год), через 120 год та на 31-й і на 87-й день відповідно.

Обговорення

Автори зазначають, що для підтвердження ефективності едаравону необхідні масштабні РКД. Результати постмаркетингового відкритого дослідження в Японії підтвердили довгострокову ефективність едаравону під час лікування ішемічного інсульту (Shinohara et al., 2009). М. Kaste et al. ставили за мету вивчити параметри безпеки, переносимості та фармакокінетики едаравону за нової схеми застосування та дозування препарату, а саме болюсного введення та безперервної інфузії протягом трьох днів. До початку дослідження проведено доклінічні фармакологічні дослідження болюсного та безперервного режиму інфузії на тваринних моделях ішемічного інсульту (Fisher et al., 2009). У щурів з оклюзією внутрішнього просвіту судин і подальшою реперфузією болюсне введення й 24-годинна дозозалежна інфузія едаравону сприяли зменшенню обсягу інфаркту; у мавп болюсне введення едаравону з подальшою 22-годинною інфузією через дві години після оклюзії середньої мозкової артерії сприяло зменшенню ознак неврологічного дефіциту та обсягу інфаркту (Yuki et al., 2007).

Так, на підставі отриманих результатів експериментальних досліджень і фармакокінетичного вивчення з різними схемами введення препарату, проведеного в Японії за участю добровольців, вчені дійшли висновку, що ефективна концентрація едаравону в плазмі для людини становить 250–1000 нг/мл (Shibata et al., 1998). Зокрема, для клінічного дослідження М. Kaste et al. розробили нову схему введення препарату з вищою концентрацією порівняно з тією, яку застосовували у затвердженому на той момент протоколі в Японії (30 мг едаравону внутрішньовенно протягом 30 хв двічі на день, упродовж щонайбільше 14 днів) (Edaravone Acute Brain Infarction Study Group, 2003). У згаданому дослідженні концентрації едаравону в плазмі у більшості пацієнтів із відповідними параметрами (два у 1-й групі та 6–8 у 2-й групі) відповідали зазначеному діапазону або перевищували 1000 нг/мл, коли під час інфузії було досягнуто фази плато (через 48 або 72 год).

Обидва режими дозування едаравону з новою схемою введення, протестованою в дослідженні, пацієнти добре переносили і були за рівнем безпеки порівняними з прийманням плацебо. Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, були переважно легкими або помірними, а також мали транзиторний характер. Зокрема, потенційно можливий випадок тяжкого побічного ефекту (два спалахи подагри) в одного пацієнта, на думку дослідників, спричинило зневоднення, зумовлене введенням етанолу під час інфузії. Аналіз лабораторних даних виявив декілька клінічно значущих змін показників клінічного біохімічного дослідження, що можуть бути асоційовані з терапією едаравоном, та відсутність клінічно значущих змін гематологічних параметрів. Показники життєдіяльності, дані ЕКГ та результати КТ не демонстрували порушень.

Місцева переносимість у ділянці проведення інфузії була гарною; у двох пацієнтів, яким вводили едаравон, та одного пацієнта, який застосовував плацебо, зафіксовано ознаки реакції в місці ін'єкції, ймовірно, спричинені наявністю етанолу в інфузійній рідині, які зникли в кожному зі згаданих випадків без припинення інфузії.

Для виключення можливості того, що новий режим дозування потенційно може бути пов'язаний із периферичною нейропатією або іншими неврологічними змінами у пацієнтів, дослідники використовували оцінку модифікованого загального показника нейропатії як маркер можливої нейротоксичності препарату. Жодних доказів, які б дали підстави припустити, що лікування едаравоном спричиняє нейротоксичність у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, не отримано.

У дослідженні не виявлено також жодних побічних ефектів, пов'язаних із порушенням функції нирок, хоча деякі клінічно значущі небажані реакції, асоційовані з порушенням функції нирок, зареєстровано в постмаркетинговому моніторинговому дослідженні (Hishida, 2007; 2009). Отримані дані постмаркетингового моніторингового дослідження дали змогу категоризувати дисфункцію печінки як клінічно значущий побічний ефект (Hirano, 2011). М. Kaste et al. виявили лише одного пацієнта з підвищенням рівня активності ферментів печінки, які потенційно могли асоціюватися з лікуванням едаравоном; ці показники були нормалізовані під час дослідження. Відповідно до фармакокінетичних вимірювань, за обох схем дозування концентрації в плазмі збільшувалася протягом 24 год до рівня плато-концентрації, яка була в межах або перевищувала очікуваний терапевтичний діапазон. Плато-концентрації відповідали максимальній концентрації, характерній для схеми дозування, затвердженій у Японії (Shibata et al., 1998).

Висновки

На думку авторів, дані представленої дослідження підтверджують, що пацієнти добре переносили схеми дозування 0,08 або 0,16 мг/кг едаравону болюсно з подальшою інфузією 0,2 або 0,4 мг/кг/год протягом 72 год. Обидві схеми дозування сприяли формуванню концентрацій препарату в крові в межах передбачуваного терапевтичного діапазону. Вчені вивчали параметри безпеки, переносимості та фармакокінетики нової схеми введення та режиму дозування едаравону в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Але до основних випробувань необхідні масштабніші дослідження безпеки застосування препарату, щоб забезпечити достатню кількість даних щодо його доказової ефективності. Після таких досліджень слід провести масштабні РКД ефективності нової схеми введення дозування для встановлення, чи сприяють вони поліпшенню кінцевого результату в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Також під час РКД необхідно оцінити можливість використання терапії едаравоном у поєднанні з тромболізісом і тромбектомією (Yamaguchi et al., 2003).

Підготувала *Наталія Купко*

①