

Гострий ішемічний інсульт: розкриваючи максимальні можливості фармакотерапії

За матеріалами XXI Міжнародної науково-практичної конференції
«Міждисциплінарні питання в сучасній неврології», 22-24 квітня, м. Трускавець

Значна увага під час заходу була приділена проблемним аспектам ведення хворих на гострий ішемічний інсульт (ГІІ). У рамках присвяченого інтенсивної терапії в кардіоневрології окремого наукового симпозиуму відбулося обговорення можливостей сучасної фармакотерапії гострого інсульту, котрі доступні сьогодні лікарям і дають змогу покращити результати лікування та знизити інвалідизацію пацієнтів з інсультом.



Етапи фармакотерапії гострого інсульту докладно розглянула **завідувач інсультного блока Київської обласної клінічної лікарні, кандидат медичних наук Наталія Михайлівна Чемер.**

– У реальній клінічній практиці вирішальне значення

в лікуванні інсульту має відпрацьований командний підхід. За роки роботи інсультного блока нашої лікарні нами розроблено алгоритм ведення хворого на інсульт, згідно з яким уже в приймальню відділенні його зустрічає інсультна бригада, що оцінює його стан, за необхідності застосовує заходи, спрямовані на нормалізацію функції зовнішнього дихання й оксигенації (санація дихальних шляхів, встановлення повітропроводу, інтубація за потреби). Першочергові діагностичні заходи на цьому етапі передбачають підключення апаратури для моніторингу: пульсоксиметрію, електрокардіографію, контроль артеріального тиску (АТ). У разі стабілізації стану пацієнта першочерговою задачею є проведення нейровізуалізації, що дає змогу скласти тактичний план ведення пацієнта. Надзвичайно важливими є швидке виконання та доступність нейровізуалізації, адже саме вона дозволяє чітко встановити тип інсульту (ішемічний або геморагічний) і, відповідно, призначити адекватне подальше лікування. На жаль, згідно з даними реєстру інсультів RES.Q за перший квартал 2019 року, нейровізуалізація (КТ або МРТ) у перші години гострого інсульту проводиться лише в 62% випадків (ураховуючи дані з клінік у великих обласних центрах України). За відповідності отриманих даних обстеження критеріям відбору потрібно негайно розпочати тромболітичну терапію (ТЛТ), максимально скорочуючи час «від дверей до голки». В умовах нашої клініки є можливість одразу спрямувати пацієнта на додаткове обстеження – ангиографію, визначити необхідність нейрохірургічного втручання – тромбекстракції, стентування чи видалення інсульт-гематоми. Пацієнти з порушенням свідомості й оцінкою <11 балів за шкалою коми Глазго та прогнозованим подальшим погіршенням перебігу інсульту (оцінка ≥ 18 балів за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США – NIHSS) після стабілізації стану в протишоковій палаті приймально-діагностичного відділення переводяться для подальшого лікування у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Пацієнти зі збереженою свідомістю й оцінкою за шкалою NIHSS <18 балів і в стабільному стані після лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії переводяться для подальшого лікування до інсультного блока. В інсультному блоці працює висококваліфікований медичний персонал, ознайомлений із проблемами, котрі можуть виникнути в процесі лікування хворого з гострим інсультом. Проводяться оцінка функції ковтання, постійний цілодобовий моніторинг вітальних функцій пацієнтів. Одразу після стабілізації стану здійснюється оцінка хворого реабілітологом, логопедом, ерготерапевтом і складається індивідуальний план проведення реабілітаційних заходів для прискорення процесу відновлення.

На першому етапі медикаментозного лікування ГІІ здійснюються регуляція функції серцево-судинної системи та стабілізація стану пацієнта. У разі порушень ритму серця призначають антиаритмічні препарати, при супутній ішемічній хворобі серця – антиангінальні препарати та засоби, що покращують насосну функцію міокарда (антиоксиданти, оптимізатори тканинного енергетичного метаболізму). Також одразу доцільно здійснювати нейропротекцію, до основних методів якої сьогодні належать відновлення та підтримання гомеостазу, медикаментозний захист головного мозку (ГМ) шляхом застосування нейропротекторів і немедикаментозне лікування (гіпербарична оксигенація, рання мобілізація тощо). Одним із найперспективніших сучасних препаратів для раннього лікування гострого інсульту, котрий нещодавно з'явився на фармацевтичному ринку України, є акцептор вільних радикалів Ксаврон (едаравон виробництва ТОВ «Юрія-Фарм»), який має здатність захищати нейрони від пошкодження.

Слід зазначити, що едаравон був уперше синтезований в Японії та клінічно застосовується в цій країні як засіб для лікування ГІІ з 2001 року. З 2009 року едаравон включений у японський протокол із лікування ГІІ з дописом високого рівня доказовості (В). Із моменту реєстрації препарату Ксаврон в Україні (в червні 2018 року) нами збиралися клінічні дані про його використання. Проаналізовано застосування едаравону в 46 пацієнтів із гострим інсультом (36 – із гострим ішемічним, 8 – із транзиторною ішемічною атакою (ТІА) та 2 – з невеликими внутрішньомозковими крововиливом об'ємом до 10-15 мл, без мас-ефекту). Тривалість лікування препаратом Ксаврон у разі інсульту становила 7-14 днів; препарат уводився шляхом внутрішньовенної інфузії в дозі 30 мг у 100 мл фізіологічного розчину 2 рази на добу. Із 36 хворих на ГІІ 9 осіб з оцінкою за шкалою NIHSS <8 балів на момент госпіталізації були виписані зі стаціонару через 10-14 днів із регресом неврологічної симптоматики та з оцінкою за модифікованою шкалою Ренкіна 0-1 бал; 27 пацієнтів мали оцінку за шкалою NIHSS >8-17 балів (двом із них була виконана тромбекстракція, одному – ТЛТ). Загальна переносимість препарату Ксаврон виявилася задовільною: у 2 випадках відзначалося відчуття нестачі повітря під час інфузії, що минало при її уповільненні, в 1 випадку – алергічна реакція у вигляді висипу.

Встановлено, що неіонізований едаравон може пасивно дифундувати крізь біологічні мембрани й таким чином здатний очищати радикали як у водній, так і в ліпідній фазі; це забезпечує його проникність у зону пенумбри й захист від пошкоджень клітин у зазначеній зоні. Едаравон призупиняє судинні пошкодження ендотеліальних клітин, зменшує набряк мозку й уповільнює загибель нейронів. Застосування едаравону є особливо перспективним у пацієнтів, які мають добре розвинені колатералі судин ГМ. Розвиток колатералей є індивідуальною особливістю: виявити їх вираженість і отримати цінну прогностичну інформацію дає змогу КТ-ангіографія.

Набряк ГМ є ланкою патологічних процесів унаслідок гострої ішемії мозку, тому його зменшення є однією з найважливіших задач медикаментозної терапії. За наявності дислокації серединних структур ГМ понад 5 мм, яка прогресує, чи при ішемії більш ніж 70%

басейну середньої мозкової артерії рекомендовано проведення декомпресійної гемікраніотомії. Якщо немає вираженої дислокації серединних структур ГМ, осмотичні засоби намагаються не застосовувати через імовірність розвитку синдрому рикошету. К. Абе та співавт. досліджували вплив едаравону на набряк ГМ при оклюзії середньої мозкової артерії в реперфузійній моделі за допомогою КТ-перфузії та продемонстрували протинабряковий клінічний ефект препарату. Едаравон (Ксаврон) призупиняє набряк як у зоні ядра інсульту, так і в ділянці ішемічної напівтіні. Місцеве споживання глюкози, пов'язане з пошкодженням тканин ГМ, збільшувалося в зоні ішемічної напівтіні, й едаравон значною мірою інгібував цей процес. У клінічних дослідженнях терапія едаравоном на ранньому етапі затримувала прогресування інфаркту й набряку речовини ГМ у пацієнтів з інсультом тяжкого ступеня в каротидному басейні й була асоційована зі зменшенням смертності в гострій фазі захворювання (Watanabe K. et al., 2018).

На четвертому етапі лікування ГІІ вживають заходів щодо профілактики й лікування соматичних ускладнень (пневмонії, пролежнів, інфекцій сечових шляхів, флеботромбозів, тромбоемболії легеневої артерії тощо), проводять симптоматичну терапію, в тому числі протисудомну та психотропну (в разі психомоторного збудження), застосовують міорелаксанти, анагетети. Запорукою досягнення успішного результату лікування хворих із гострим інсультом є своєчасність, безперервність надання медичної допомоги та командний мультидисциплінарний підхід із тісною взаємодією всіх членів інсультної бригади.



Доктор медичних наук, професор Володимир Іванович Дарій (кафедра нервових хвороб Запорізького державного медичного університету) розповів про особливості корекції водно-електролітного балансу в пацієнтів у гострому періоді

інтрацеребрально ускладненого мозкового інсульту.

– При трьох основних формах інсульту – ішемічному інфаркті мозку, геморагічному інсульті (кроволиви в мозок) і субарахноїдальному кроволиви – різноманітні ускладнення розвиваються приблизно у $\frac{2}{3}$ хворих. Усі ці ускладнення можна поділити на чотири великі групи.

Інтрацеребральні:

- геморагічні інтрацеребральні ускладнення, в тому числі геморагічна трансформація вогнища;
- набряк ГМ;
- дислокаційний синдром, вклинення, защемлення;
- вторинний стовбуровий синдром;
- блокада лікворопровідних шляхів;
- гостра оклюзійна гідроцефалія.

Екстрацеребральні:

- тромбоемболія легеневої артерії;
- пневмонія;
- трофічні порушення;
- кардіальні ускладнення;
- ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту тощо.

Системні:

- гіперкоагуляція;
- синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові;
- активація фібринолізу;
- гіповолемія (зневоднення, порушення водно-електролітного балансу);
- виражені імунологічні реакції.

Ускладнення, спричинені застосуванням певних лікарських засобів (антикоагулянтів, антиагрегантів, тромболітиків, кортикостероїдів, антифібринолітичних засобів тощо).

За даними нашої клініки, ускладнений перебіг мозкового інсульту спостерігається в 53,7% госпіталізованих хворих: у 44,7% випадків – у разі ГІІ та в 63,7% – у разі геморагічного інсульту. Слід підкреслити, що інтрацеребрально ускладнений варіант перебігу інсульту має свої певні клінічні, структурні, біоелектричні, гемодинамічні, біохімічні й імунологічні особливості, котрі значно відрізняють його від неускладнених інсультів.

Відповідно до класифікації ECASS II, виділяють такі підтипи геморагічної трансформації інфаркту мозку:

- 1) геморагічний інфаркт 1 типу – маленькі петехії вздовж межі інфаркту;
- 2) геморагічний інфаркт 2 типу – більш розпливчасті зливні петехії в ішемічній зоні без мас-ефекту;
- 3) паренхімальна гематома 1 типу – гематома, що займає менш ніж 30% зони інфаркту з невеликим мас-ефектом;
- 4) паренхімальна гематома 2 типу – щільна гематома, що займає більш ніж 30% зони інфаркту зі значним мас-ефектом;
- 5) будь-яке геморагічне ураження поза зоною церебрального інфаркту.

Згідно з даними проведеного нами комплексного клініко-морфологічного обстеження 209 пацієнтів із півкульовим ускладненим мозковим ІІ (вік – від 44 до 78 років, 112 чоловіків та 97 жінок), вторинні геморагічні ускладнення були виявлені у 21,1% випадків, із них: кроволиви в зону інфаркту – 5,26%, геморагічне просочування периферією інфаркту – 0,96%, ІІ в поєднанні з кроволивом поза зоною інфаркту в ураженій півкулі – 1,4%, ІІ в поєднанні з кроволивом у протилежній півкулі – 0,96%, ІІ в поєднанні з вторинними крововиливом в стовбур (не премортальними) – 11%, ІІ в поєднанні з двома вогнищами кроволиву (в зоні некрозу та в стовбурі ГМ) – 1,4%. Як відомо, вторинні геморагічні ускладнення відіграють провідну роль у танатогенезі. Ризик вторинних геморагій при інтрацеребрально ускладненому ІІ (ІУІІ) підвищений у пацієнтів із наявністю таких факторів ризику, як артеріальна гіпертензія (АГ), вік понад 65 років, ускладнений інсульт, фібриляція передсердь, високий рівень цукру крові / цукровий діабет.

Основна терапія, спрямована на запобігання розвитку вторинних геморагій при ГІІ, включає контроль АТ, внутрішньочерепного та церебрального перфузійного тиску, а також рівня кальцію в крові. При підвищенні АТ у пацієнтів з ІУІІ до 200-220/120 мм рт. ст. через загрозу вторинних геморагій його слід знижувати (в пацієнтів з АГ – до 180/100-105, без АГ – до 160-180/90-100 мм рт. ст.). У разі падіння АТ нижче 100/70 мм рт. ст. із метою запобігання зниженню перфузійного тиску та розвитку вторинних мікроемболізацій застосовують вазопресори (норадреналін, допамін, добутамін).

Велику роль у стабілізації перфузійного тиску відіграє корекція водно-електролітного балансу. Підтримання рівня системної перфузії потребує корекції стану гіпотонії та гіповолемії.

При інтрацеребрально ускладненому ІІ летальність у пацієнтів із гіповолемічними синдромами значно (у 2-2,5 рази) вища, ніж у пацієнтів із нормо- та гіперволемічними синдромами; отже, гіповолемія потребує інтенсивної інфузійної терапії. У більшості хворих на ІІІІ також спостерігається диселектролітємія. Крім того, в пацієнтів з ІІІІ встановлено залежність летальності від рівня осмолярності та натрію плазми крові (Чирков А.Н., Ершов В.И., 2016): при значеннях осмолярності плазми до 290-295 мосмоль/л і натрію плазми 145-150 ммоль/л не відбувається значущого збільшення рівня летальності, а з рівнів вище 303-307 мосмоль/л і 153 ммоль/л відповідно ймовірна летальність наближається до 100%. Зниження рівня кальцію в пацієнтів із ІІІІ корелює з вторинними геморагічними ускладненнями (Liu J. et al., 2016), що потребує моніторингу його вмісту в крові та відповідної корекції.

Сьогодні в арсеналі неврологів наявний сольовий розчин зі збалансованим умістом електролітів і цитиколіну – Нейроцитин®, який дає змогу одночасно проводити інфузійну терапію, спрямовану на усунення водно-електролітних порушень, і нейропротекцію. В 1 мл розчину Нейроцитин® міститься 10 мг цитиколіну натрію, 6 мг натрію хлориду, 0,4 мг калію хлориду, 0,27 мг кальцію хлориду дигідрату та 3,2 мг натрію лактату. Осмолярність розчину Нейроцитин® становить 288,3 мосмоль/л. Завдяки вмісту кальцію в молярній концентрації 2,4 моль/л (норма плазми крові – 2,5 моль/л) застосування препарату Нейроцитин® сприяє підтриманню нормокальціємії та, відповідно, мінімізації ризику розвитку церебральних геморагічних ускладнень при ІІІІ.

У перші 2-3 доби клінічного перебігу ІІІІ при цитотоксичному набряку мозку може застосовуватися манітол, проте слід зважати, що вже з 4-5-ї доби починає порушуватися проникність гематоенцефалічного бар'єра та розвивається вазогенний набряк ГМ, який є протипоказанням до введення манітолу (поряд із гіперосмолярністю плазми й гіпернатріємією).



Завідувач кафедри неврології, нейрохірургії та психіатрії Ужгородського національного університету, доктор медичних наук Михайло Михайлович Орос описав алгоритм дій лікаря в клінічній ситуації, коли пацієнту з ІІІІ не встигли зробити тромболізис.

– Інсульт є вкрай важливою проблемою сучасної неврології: саме він спричиняє близько 60% випадків усіх випадків дисфункції центральної нервової системи та 67,4% випадків смерті від нервових хвороб. На частку інсульту припадає 47,5% у структурі неврологічної захворюваності та близько 60% випадків неврологічної інвалідизації (Feigin V.L. et al., 2017). Етапна медична допомога хворим на інсульт надається неврологічними бригадами служби швидкої допомоги, лікарями спеціалізованих інсультних відділень, реабілітаційних стаціонарів або кабінетів відновного лікування місцевих поліклінік. Наріжним каменем лікування пацієнтів із гострим інсультом є визначення його типу, із цієї метою застосовуються такі методи візуалізації, як КТ і МРТ. Остання дає змогу візуалізувати навіть невеликі ураження ГМ, а перфузійна МРТ – чітко виявити розмір ішемізованої, але потенційно життєздатної мозкової тканини (так званої пенумбри), що оточує зону церебрального інфаркту.

Базисна терапія ІІІІ передбачає:

- екстрену корекцію порушень дихання, гемодинаміки та ковтання;
- купірування епілептичного статусу чи серії нападів;
- боротьбу з набряком мозку, профілактику підвищення внутрішньочерепного тиску, регуляцію водно-електролітного балансу та кислотно-лужного стану;
- корекцію вегетативних гіперреакцій, психомоторного збудження, блювання, імперативної гикавки;

- заходи з догляду за хворим, нормалізацію харчування та запобігання ускладненням;
- метаболічний захист мозку (нейропротекторна терапія).

Диференційна терапія ІІІІ включає тромболізис, антикоагулянтну й антиагрегантну терапію, гемодіалізу, а також нейропротекцію (первинну та вторинну). На сьогодні саме ТЛТ є єдиним можливим високоефективним методом лікування ІІІІ, але в реальній клінічній практиці, на жаль, її не встигають зробити переважній більшості хворих. Наступним етапом в алгоритмі лікування ІІІІ є виконання ендоскулярної реканалізації (тромбектомія), проте воно також має обмеження в часі. Якщо ж тромболізис або тромбектомію не встигли зробити чи не виконали через інші причини, перед лікарем постає питання про вибір схеми подальшого лікування пацієнта. З погляду нейропротекції, що характеризується прийнятним

рівнем доказовості, увагу неврологів привертає едаравон – органічна сполука, розроблена наприкінці 1980-х років молодим ученим з Японії Коджі Абе. Із 2000-х років едаравон почав широко застосовуватися при ІІІІ в Японії та згодом був включений у японський протокол ранньої емпіричної терапії ІІІІ чи ТІА (рівень доказовості В) як блокатор ішемічного каскаду. У дослідженнях японських учених було продемонстровано, що за умови призначення едаравону в перші 24 год ІІІІ в кожного третього пацієнта надалі відзначається повна відсутність постінсультних наслідків (оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна – 0 балів), у кожного другого пацієнта – значне поліпшення (Ootomo E., 2003). Дуже цікавою є можливість поєднаного застосування альтеплази й едаравону. **У дослідженні PROTTECT 4.5 було показано, що едаравон достовірно знижує частоту внутрішньочеребральних крововиливів унаслідок**

тромболізісу при його паралельному застосуванні з альтеплазою за умови призначення в перші 3 год у пацієнтів із ІІІІ – з 4,80 до 1,77% (p<0,0001) (Yamaguchi T., 2017).

В Україні сьогодні доступний вітчизняний генерик едаравону Ксаврон, який випускається відомою фармацевтичною компанією «Юрія-Фарм» у формі розчину для ін'єкцій в ампулах по 20 мл (1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону). Клінічний досвід свідчить про те, що застосування препарату Ксаврон у комплексній терапії забезпечує хороше відновлення в пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом ІІІІ. Важливо, що Ксаврон має тільки два протипоказання (гіперчутливість до складових препарату та тяжка форма ниркової недостатності), що є свідченням його високого профілю безпеки.

Підготувала **Олена Зотова**



КСАВРОН
едаравон 30 мг



**ВИБІР ТЕРАПІЇ ІНСУЛЬТУ В ПЕРШІ ГОДИНИ
ВИЗНАЧИТЬ ДОЛЮ ПАЦІЄНТА**

СКЛАД: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (OH), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією; при ішемії або крововиливі у момент відновлення прохідності через зномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекидне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку. На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препарату. УПАКОВКА. По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у паці з картоном; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у паці з картоном. Категорія відпуску. За рецептом. РП МОЗ 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. У зображенні використано фотографії акторів.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua

