

Мама
заговорить?

Бабуся
пiде на
гойдалки?



Дiзнайтесь бiльше
про ефективне
лiкування

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 (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 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 пачці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у пачці з картону. 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

Д.В. Лебединець, к.мед.н., керівник Інсультного центру Клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ)

Нові перспективи терапії пацієнтів із гострим інсультом: застосування едаравону для зменшення інвалідизації

Сьогодні інсульт є однією з основних причин смерті та інвалідності серед дорослого населення всіх країн. Так, за наявними даними, випадки інсульту трапляються що 5 секунд у всьому світі і приблизно третина інсультів є летальними (Donkor, 2018). За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), щороку в Україні відбувається близько 130 тис. випадків інсульту. Протягом першого місяця від початку хвороби помирають 30–40% осіб і близько 50% – упродовж року. Майже 80% осіб після перенесеного гострого ішемічного інсульту не повертаються до звичного життя (Магулка, 2016).

Нині демографічна ситуація в країні ускладнена вимушеною міграцією, а через стрес статистичні показники інсульту невпинно зростають. Понад 35% пацієнтів – це особи працездатного віку, а отже, окрім навантаження на систему охорони здоров'я, тягар захворювання лягає і на економічну сферу. Інвалідизація пацієнтів та втрата працездатності значно порушують якість як їхнього життя, так їхніх родин. Тому ключовим завданням у лікуванні інсульту є впровадження найефективніших підходів терапії та реабілітаційних втручань для зменшення частки інвалідності пацієнтів після перенесеного гострого ішемічного інсульту. Для аналізу різних методів лікування інсульту було зроблено багато систематичних оглядів і метааналізів. Однак ці дослідження не дали вичерпної оцінки щодо лікування інсульту, а деякі результати все ще є суперечливими (Wu et al., 2007). Внаслідок церебрального інфаркту порушується функція кори головного мозку та підкіркових структур. Патогенетичною основою для розвитку фатальних клінічних ускладнень є ішемічний каскад, який триває понад два тижні від початку хвороби, навіть після зменшення зони пенумбри. Ішемія, порушення синтезу АТФ та деполіаризація мембран нейронів (порушення функціонування K^+/Na^+ насосу), що виникають за перші хвилини стають причиною гіперпродукції агресивних вільних радикалів, надмірного внутрішньоклітинного накопичення кальцію, розвитку глутаматної ексайтотоксичності, оксидативного та нітритного стресу клітин (Kunz et al., 2010; Prabal Deb et al., 2010; Малахов, 2011). Каскад патологічних реакцій не тільки чинить пряму пошкоджувальну дію на клітинні мембрани й органели, а й формує вторинні ефекти через ураження ендотелію капілярів – збільшення проникності судинної стінки, зростання тканинного набряку, посилення ішемії і зрештою апоптозу клітин (Heiss, 1999; Endres, 2008).

За даними клінічних досліджень, явища, які спричинюють загибель клітин, тривають протягом декількох днів. Експериментальне лабораторне дослідження з використанням моделі оклюзії середньої мозкової артерії продемонструвало, що ознаки окислювального ушкодження клітин у головному мозку зберігаються щонайменше протягом 7 днів (Yamamoto et al., 2009). Використання препаратів, які блокують ішемічний каскад упродовж перших годин від початку патологічного процесу оксидативного стресу і протягом наступних днів, має захисну дію та зменшує тяжкість клінічних наслідків.

Розвиток запальної реакції у лобній корі, провідних шляхах променистого вінця, внутрішньої капсули або варолевого моста, призводить до розвитку геміпарезу та подальшого порушення функцій опорно-рухового апарату, що, з рештою, значно порушує повсякденну діяльність пацієнта, як-от харчування, гігієна, одягання. Проте слід зауважити, що дисфункція кінцівок зумовлена не лише ішемічним ушкодженням трактів рухових нейронів у головному мозку, зокрема, іншою причиною є атрофія паралізованих м'язів. У дослідженні серед здорових літніх осіб продемонстровано, що 10 днів ліжкового режиму поспіль спричинювали істотні втрати в масі та функції скелетних м'язів, особливо в нижніх кінцівках (Kortebein et al., 2007).

Пацієнти в гострій і підгострій періоди інсульту, які мають обширні ураження мозкової речовини та тяжкий параліч, можуть залишатися прикутими до ліжка протягом декількох тижнів, це може спричинити рухову слабкість у хронічній фазі захворювання (Kondo et al., 1997; Odajima et al., 1987). Результати лабораторних досліджень демонструють, що процес м'язової атрофії, спричиненої тривалою іммобілізацією, починається вже через кілька днів (Kondo et al., 2000; Powers et al., 2005, 2007). Важливу роль у механізмі атрофії м'язів відіграє ішемічний каскад, обумовлений оксидативним стресом (Powers et al., 2005; 2007). Дослідження атрофічних м'язів підтвердили

підвищений вміст речовин, які є маркерами ішемічного каскаду, обумовленого оксидативним стресом, а гістохімічні дослідження з використанням просвічувальної електронної мікроскопії виявили підвищені рівні активних форм кисню (перекисів) безпосередньо в атрофічних м'язах (Kondo et al., 2000). Це свідчить про те, що ішемічний каскад оксидативного стресу продовжує посилюватися під час процесу відновлення від атрофії внаслідок реперфузії (Kondo et al., 1993). Отже, ішемічний каскад із вивільненням вільних радикалів відбуватиметься у пацієнтів у гострій фазі захворювання, і у тих, хто проходить реабілітацію у хронічній фазі інсульту. Едаравону притаманні цитопротекторні властивості, зумовлені його здатністю поглинати вільні радикали й завдяки цьому запобігати оксидативному стресу. Позитивні клінічні ефекти препарату були підтверджені в численних спостережних і рандомізованих дослідженнях (Onodera et al., 2013; Yang et al., 2015; Yamaguchi, 2017; Watanabe et al., 2018; Enomoto et al., 2019). Едаравон схвалено для лікування гострого ішемічного інсульту в Японії 2001 р. Препарат увійшов до національних клінічних настанов і стандартів низки країн (Московко та ін., 2020).

В Україні едаравон доступний пацієнтам під торговою маркою КСАВРОН® (XAVRON) виробництва «Юрія-Фарм». Препарат є ефективним блокаторм ішемічного каскаду, механізм дії якого обумовлений захопленням вільних радикалів, що утворюються під час церебральної ішемії (Yamamoto et al., 1996). КСАВРОН® інгібує перекисне окиснення ліпідів, що продемонстровано під час дослідження діючої речовини едаравону на лабораторних моделях гострого ішемічного інсульту (Yuki et al., 2007; Yamamoto et al., 2009). Це сприяє захисту ендотелію судин та зменшує ушкодження нейрональних і гліальних клітин головного мозку (Lee, 2010; Ueno, 2009; Yamamoto, 1997).

Запобігання розвитку атрофії бездіяльних м'язів після гострого інсульту та зменшення ступеня порушення ходи під час хронічної фази захворювання

Для визначення додаткових можливостей едаравону проведено відкрите рандомізоване контрольоване дослідження MARVELOUS (Стимування м'язової атрофії за допомогою неперервного едаравону під час повного курсу терапії після інсульту) (Naritomi et al., 2010).

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні взяли участь пацієнти із гострим ішемічним інсультом із 19 інсультних центрів Японії (із 13 центрів дослідження гострого інсульту і шести реабілітаційних центрів), які були скеровані до відділення для лікування гострого інсульту протягом 24 год після початку захворювання. Пацієнти долучали до клінічного дослідження за такими параметрами: вік (20–79 років), наявність моторної дисфункції нижніх кінцівок (2–4 бали щодо сили м'язів нижніх кінцівок за Шкалою інсульту Національного інституту здоров'я [NIHSS]) та відсутність явної функціональної інвалідності до інсульту, що оцінювали за допомогою Модифікованої шкали Ренкіна (mRS) (від 0 до 1). Упродовж року із 47 пацієнтів тримісячне спостереження успішно завершили 41. Контрольні групи осіб рандомізували для отримання едаравону (30 мг двічі на добу) внутрішньовенно впродовж 3 днів (короткострокова терапія – 21 особа) або 10–14 днів (довгострокова терапія – 20 осіб). Первинні кінцеві точки дослідження – зміни ступеня атрофії м'язів через бездіяльність ніг і тяжкість рухової дисфункції ніг. Атрофію м'язів внаслідок іммобілізації визначали як зменшення об'єму стегнового м'яза (у відсотках) через 3 тижні та 3 міс. після початку інсульту. Оцінювання проводили завдяки вимірюванню окружності стегнового м'яза обох ніг на 5, 10 і 15 см вище коліна, коли пацієнти перебували в положенні лежачи на спині з випростаними ногами.

Тяжкість рухової дисфункції визначали на підставі стадії відновлення Бруннстрема та максимальної швидкості ходи на відстань 10 м (Brunnstrom, 1966).

Результати дослідження

Через 3 тижні частота порушення ходи в пацієнтів (визначеного як прикутість до інвалідного візка або ліжка) становила 47,6 і 45,0% у групах коротко- і довгострокового лікування відповідно. Тяжкість м'язової атрофії внаслідок бездіяльності паретичних і непаретичних нижніх кінцівок (визначена за зниженням об'єму стегнового м'яза, вимірюваного на 15 см вище коліна, порівняно з початковим рівнем) становила $5,0 \pm 3,4\%$ і $3,7 \pm 4,4\%$ та $4,4 \pm 4,1\%$ і $2,0 \pm 3,8\%$ в групах короткострокового та тривалого лікування відповідно (різниця не є статистично значущою). Оцінка впливу лікування едаравоном через 3 міс. після початку інсульту показала, що ступінь атрофії бездіяльних м'язів (при вимірюванні на 15 см вище коліна порівняно з початковим рівнем) у паретичних та непаретичних нижніх кінцівках був значуще меншим у групі тривалого лікування порівняно з групою короткострокової терапії едаравоном ($3,6 \pm 5,9\%$ і $1,5 \pm 6,0\%$ проти $8,3 \pm 5,2\%$ і $5,7 \pm 6,4\%$; $p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно). Аналогічна тенденція спостерігалася за вимірювання на 5 і 10 см вище коліна. Максимальна швидкість ходьби, оцінена через 3 міс., була значуще більшою в групі тривалого лікування ($97,9 \pm 67,3$ проти $53,6 \pm 54,8$ см/сек; $p < 0,05$). У пацієнтів групи тривалого лікування через 3 міс. було також зафіксовано кращу опорно-рухову функцію ніг, аніж у групі короткострокової терапії (70,0 проти 57,1% осіб, що відповідали 5–6-й стадії відновлення за Бруннстремом). Тобто позитивні ефекти препарату можуть бути частково пов'язані з міопротекторною дією.

Отже, тривалість терапії едаравоном позначалася на функціональному результаті пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Довгострокова терапія (протягом двох тижнів) була ефективнішою за короткострокову (впродовж 3 днів). Якщо через 3 тижні після початку інсульту не було виявлено значущих відмінностей між показниками тяжкості атрофії м'язів, то через 3 міс. спостерігалася статистично достовірне поліпшення цих показників на користь групи тривалого лікування (Naritomi et al., 2010).

Це можна пояснити відкладеним залученням до процесу апоптозу бездіяльних м'язів, що призводить до скорочення та/або загибелі м'язових клітин (Powers et al., 2005, 2007).

Клінічні ознаки м'язової атрофії можуть не проявитися протягом кількох тижнів, власне, доки відбуваються зміни саме у м'язовому внутрішньоклітинному середовищі.

Висновки

1. У пацієнтів із гострим інсультом ішемічний каскад може тривати понад два тижні від початку хвороби, навіть після зменшення зони пенумбри.

2. Ішемічний каскад викликає порушення синтезу АТФ та деполіаризації мембран нейронів (порушення функціонування K^+/Na^+ насосу), що виникають у перші хвилини розвитку гострого ішемічного інсульту і є причиною гіперпродукції агресивних вільних радикалів, надмірного внутрішньоклітинного накопичення кальцію, розвитку глутаматної ексайтотоксичності, оксидативного та нітритного стресу клітин. Усі ці процеси призводять до загибелі нейроваскулярного юніту і в подальшому в пацієнта розвиваються незворотні зміни головного мозку.

3. Блокатор ішемічного каскаду – КСАВРОН® – сприятиме покращанню показників відновлення рухової функції на етапах постінсультної реабілітації завдяки захисту нейроваскулярного юніту (нервовий та судинний компонент). Як наслідок застосування препарату зменшиться ризик розвитку інвалідизації пацієнта.

4. Терапію препаратом КСАВРОН® доцільно розпочинати впродовж 24 год після появи перших неврологічних симптомів гострого ішемічного інсульту і продовжувати щонайменше 14 днів поспіль, що прямо корелює з активізацією ішемічного каскаду в перші хвилини захворювання і тривалістю понад 2 тижні.