

УДК: 616.831-005.4-002.1+616.74-004-007.23]-085:615.27.

И. С. ЗОЗУЛЯ<sup>1</sup>, А. А. ВОЛОСОВЕЦ<sup>1</sup>, А. И. ЗОЗУЛЯ<sup>1</sup>, 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, Украина<sup>2</sup>Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Киев, Украина/

## Использование нового акцептора свободных радикалов эдаравона (Ксаврон) в лечении острого ишемического инсульта

### Резюме

Изучена эффективность нового акцептора свободных радикалов эдаравона (МСІ – 186) (Ксаврон) при лечении острого ишемического инсульта. Обследовано 40 пациентов в острый период атеросклеротического и кардиоэмболического ишемического инсульта, которые поступили в первые 3–4,5 часа в Киевскую городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи. Использованы клинические (неврологические, кардиологические), инструментальные (КТ, МРТ, УЗИГ), лабораторные методы исследования, современные шкалы (NIHSS, MPMI, Ренкина, оригинальная шкала, шкала ком Глазго). Данной группе больных вводили эдаравон по 30 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Контрольную группу составили 20 больных с ишемическим инсультом, которым вводили цитиколин (Нейроксон) по 1000 мл 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Контрольная и основная группы были идентичными по основным демографическим показателям. Сопутствующее лечение проводили согласно принятым в Украине клиническим протоколам оказания медицинской помощи при ишемическом инсульте.

Эффективность лечения по показателю главной переменной эффективности составила 88 % в основной группе и 85,5 % – в контрольной группе, что позволило сделать вывод о эффективности использования эдаравона в дозе 30 мг внутривенно 2 раза в сутки у больных острым ишемическим инсультом, сравнимой с существующими нейропротекторами.

**Ключевые слова:** острый ишемический инсульт, лечение, эдаравон, цитиколин

В мире ежегодно возникает 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 тыс. инсультов в год, причем около 22 % из них 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 о важности оказания качественной помощи больным с инсультом в острый период и подчеркивает важность последующих профилактических мероприятий [3].

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

### Материалы и методы исследования

Обследовано 40 больных с острым инфарктом головного мозга в возрасте от 45 до 70 лет, средний возраст – 62±1,2 года. Больные были доставлены в Киевскую городскую клиническую больницу скорой медицинской помощи в первые 3–4,5 часа от начала возникновения симптоматики.

Были проведены клинические (неврологические и кардиологические) исследования, инструментальная диагностика для подтверждения диагноза в виде компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования сосудов головы (УЗИГ), транскраниальной доплерографии (ТКДГ), лабораторные исследования. Для оценки состояния пациента использовались современные шкалы: NIHSS, ESS, MPMI, шкала Ренкина, оригинальная шкала, шкала ком Глазго. В стационаре критериями включения в исследование были выявление у больных ишемического инсульта в области каротидного бассейна, время от начала симптоматики меньше 48 часов, возраст от 18 до 70 лет, уровень сознания согласно шкале ком Глазго больше 9 баллов, показатель ESS меньше 80 баллов, подтверждение ишемии на КТ и МРТ.

Критерии исключения: аллергия, прием других препаратов для защиты мозга, участие в других клинических исследованиях на протяжении 3 месяцев, нарушение функции печени, почек, сердца, деменция, психические расстройства, серьезные заболевания других органов и систем, опухоли головного мозга, травматические поражения головного мозга.

Авторы детализировали информацию догоспитального этапа в отношении анамнеза и состояния пациента, определяли общее клиническое состояние, характер неврологического статуса, точное время появления симптомов, артериальное давление, температуру тела, уровень глюкозы в крови, результаты ЭКГ, сведения о перенесенном в ближайшее время инсульте, инфаркте, операциях, травмах, острых кровотечениях и инфекциях, указания о медикаментах, которые пациент принимал в день заболевания, оценивали сосудистые факторы риска, наличие артериальной гипертензии

(АГ), сахарного диабета (СД), фибрилляции предсердий. Определяли тяжесть состояния больного, его сознание, состояние витальных функций. Данные нейровизуализационных исследований были оценены совместно с нейрорадиологами и нейрохирургами. Решение о проведении терапии с использованием препарата эдаравон (МСІ–186) было принято совместно с врачами: неврологом, нейрохирургом и анестезиологом. Оно было позитивным в случае отсутствия на КТ/МРТ признаков внутримозгового кровоизлияния, а также при показателях шкалы NIHSS 5–20 баллов.

При назначении препарата авторы учитывали, что эдаравон – новый акцептор свободных радикалов и имеет способность нейропротекторного действия путем снижения степени повреждения клеток эндотелия сосудов и смягчения последствий повреждения нейронов при ишемии мозга [4]. Кроме того, данный препарат также обладает способностью предупреждать церебральный вазоспазм [5].

Известно, что свободные радикалы играют большую роль в поражении головного мозга в результате ишемии. При ишемическом состоянии ускоряется метаболизм арахидоновой кислоты в тканях головного мозга, в том числе в микрососудистом русле, что приводит к повышению количества свободных радикалов. Свободные радикалы поражают мембраны путем перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах, формирующих клеточные мембраны, что приводит к последовательному прогрессированию процесса, и, в результате, к ишемическому поражению головного мозга в виде смерти нейронов и отека головного мозга [6].

Доказано, что новый акцептор свободных радикалов эдаравон (МСІ–186) 3-метил-1-фенил-2-тиразолин-5-ОН, молекулярная масса 174,2 г/моль, ингибирует 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 неврологических расстройств. 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. В исследование были включены 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]. Эдаравон рекомендуется вводить в дозе 30 мг 2 раза в сутки внутривенно на протяжении 14 дней. Доказано, что этот препарат имеет нейропротекторный эффект в случае острого инфаркта мозга [9].

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

Препарат назначали 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.

Информированное согласие на назначенное лечение было получено 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 использовали.

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

Сопутствующее лечение проводили 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 состояния 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, мочевина, общий билирубин, общий холестерин, триглицериды).

## Результаты и их обсуждение

Результаты лечения ишемического инсульта путем внутривенного введения эдаравона (Ксаврон) и цитиколина свидетельствовали о терапевтической эквивалентности исследуемого и референтного препаратов. Оценка состояния пациентов по шкале ком Глазго показала высокую эффективность обоих препаратов, особенно эдаравона, с 3-го, 7-го и 10-го дней лечения. Сравнительная эффективность восстановления неврологических функций в обеих группах представлена в таблице 1.

На фоне лечения у пациентов значительно уменьшились субъективные жалобы. Также достоверно регрессировал неврологический дефицит, как в основной (7-й день,  $p \leq 0,05$ ), так и в контрольной группах (7-й день,  $p \leq 0,05$ ), что продемонстрировано показателями современных шкал (оригинальная, NIHSS, MPMI) по сравнению с началом лечения эдаравоном и цитиколином.

Таблиця 1. Сравнительная эффективность восстановления неврологических функций в обеих группах (лечение эдаравонем и цитиколином)

Препараты	Оригинальная шкала, баллы			Шкала NIHSS, баллы			Шкала mPMT, баллы		
	до лечения	7-е сутки	10-е сутки	до лечения	7-е сутки	10-е сутки	до лечения	7-е сутки	10-е сутки
Цитиколин	32,7±0,7	39,1±1,0*	44,0±1,5*	13,7±0,7	8,2±1,7*	7,0±1,0*	6,0±1,0	9,01±0,7*	12,0±1,0*
Эдаравон	32,2±0,9	40,3±1,4*	43,9±1,7*	13,0±0,95	8,4±1,3*	7,5±1,2*	6,0±1,0	9,0±0,87*	12,5±1,7*

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

Указанное свидетельствует о сравнимой с известными нейропротекторами эффективности исследуемого препарата эдаравон в терапии ишемического инсульта в острый период.

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

Эффективность лечения по показателю главной переменной эффективности составила 88 % в основной и 85,5 % – в контрольной группе, что позволило авторам сделать вывод об эффективности использования эдаравона в дозе 30 мг внутривенно 2 раза в сутки в течение 10 дней у больных с острым ишемическим инсультом в каротидном бассейне.

## Выводы

Основываясь на результатах данного исследования можно рекомендовать применение препарата эдаравон (Ксаврон) в дозе 30 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней внутривенно для лечения ишемического инсульта в каротидном бассейне.

## Резюме

### Використання нового акцептора вільних радикалів едаравону (Ксаврон) в лікуванні гострого ішемічного інсульту

I. С. Зозуля<sup>1</sup>, О. О. Волосовець<sup>1</sup>, А. І. Зозуля<sup>1</sup>, А. А. Камінський<sup>2</sup>, К. Б. Козлюк<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, Київ, Україна

Проведено дослідження ефективності нового акцептора вільних радикалів едаравону (MCI – 186) (Ксаврон) при лікуванні гострого ішемічного інсульту. Обстежено 40 пацієнтів у гострий період атеросклеротичного і кардіоемболічного ішемічного інсульту, які були госпіталізовані в перші 3–4,5 години в Київську міську клінічну лікарню швидкої медичної допомоги. Використано клінічні (неврологічні, кардіологічні), інструментальні (КТ, МРТ, УЗДГ), лабораторні методи дослідження, сучасні шкали (NIHSS, mPMT, Ренкіна, оригінальна шкала, шкала ком Глазго). Цій групі хворих вводили едаравон по 30 мг 2 рази на добу протягом 10 днів. Контрольну групу склали 20 хворих з ішемічним інсультом, яким вводили цитиколін (Нейроксон) по 1000 мг 2 рази на добу протягом 10 днів. Контрольна і основна групи були ідентичними за основними демографічними показниками. Супутнє лікування проводили згідно з прийнятими в Україні клінічними протоколами надання медичної допомоги при ішемічному інсульті.

Ефективність лікування за показником головної змінної ефективності складала 88 % в основній групі і 85,5 % – в контрольній групі, що дозволило зробити висновок про ефективність використання едаравону в дозі 30 мг внутривенно 2 рази на добу у хворих на гострий ішемічний інсульт, порівнянню з існуючими нейропротекторами.

**Ключові слова:** гострий ішемічний інсульт, лікування, едаравон, цитиколін

## Список использованной литературы

1. Зозуля И. С. Мозговой инсульт: настоящее и перспективы / И. С. Зозуля, А. И. Зозуля // Экстренная медицина. – 2016. – № 4. – С. 8–15.
2. Зозуля І. С. Організація та надання медичної допомоги при гострому порушенні мозкового кровообігу на догоспітальному та ранньому госпітальному етапах / І. С. Зозуля, А. О. Волосовець // Український медичний часопис. – 2016. – № 4 (114). – С. 24–28.
3. Мищенко Т. С. Современная диагностика и лечение неврологических заболеваний / Т. С. Мищенко, В. Н. Мищенко. – 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. Edaravone for elderly patients with acute brain infarction / X. D. He, W. I. Cheng, S. W. Dai [et al.] // Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases. – 2007. – Vol. 33 (5). – P. 313–315.
6. Ju L. Edaravone of acute of cerebral infarction / L. Ju, L. H. Yang, J. H. Liu // Chinese Journal of Gerontology. – 2007. – Vol. 27. – P. 2446–2441.
7. Edaravone in combination with argatroban for the treatment of acute atherothrombotic brain infarction: the Edaravone Argatroban Stroke Therapy (EAST) study / K. Minematsu, T. Yamaguchi, H. Origasa [et al.] // 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? / P. A. Lapchak // 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.

## Summary

### Usage of new free radicals acceptor edaravon (Xavron) in treatment of acute ischemic stroke

I. S. Zozulya<sup>1</sup>, A. A. Volosovets<sup>1</sup>, A. I. Zozulya<sup>1</sup>, A. A. Kaminskiy<sup>2</sup>, K. B. Kozlyuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Natsionalnaya Medical Academy Acquired by the Academy of Laws of P. L. Shupyk, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital for Ambulance, Kyiv, Ukraine

We have presented the results of clinical study of effectiveness of the free radical acceptor edaravon (MCI – 186) (Xavron) in the treatment of acute ischemic stroke. 40 patients were examined in the acute period of atherothrombotic and cardioembolic subtypes of ischemic stroke. Patients were admitted to the Kiev Clinical Emergency Hospital in the first 3–4.5 hours. Clinical (neurological, cardiological), instrumental (CT, MRI, USGI), laboratory research methods, modern scales (NIHSS, mPMT, Rankine, original scale, Glasgow com scale) were used for evaluation of the clinical status of our patients. For the main group of patients we have administered edaravon in dose 30 mg 2 times a day for 10 days. The control group of patients were consisted of 20 patients with ischemic stroke, who were treated with citicoline (Neuroxon) in dose 1000 mg 2 times a day for 10 days. The control and main groups were identical according with the main demographic indicators. Main treatment course was performed according to the clinical protocols for medical care for ischemic stroke adopted in Ukraine.

The effectiveness of treatment according to the main variable efficacy was 88% in the main group and 85.5% - in the control group. This fact gave us the opportunity to conclude that the usage of edaravon in a dose of 30 mg intravenously, 2 times a day, has comparable efficiency with existing neuroprotectors in treatment of patients with acute ischemic stroke.

**Keywords:** acute ischemic stroke, treatment, edaravon, citicoline