

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

Kazutoshi Watanabe¹, Masahiko Tanaka², Satoshi Yuki³, Manabu Hirai⁴, Yorihiro Yamamoto²

¹Sohyaku Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Yokohama, Japan

²School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo University of Technology, Hachioji, Japan

³Ikuyaku Integrated Value Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Tokyo, Japan

⁴Ikuyaku Integrated Value Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Osaka, Japan

Насколько эффективен эдаравон при лечении острого ишемического инсульта и бокового амиотрофического склероза?

Резюме. Эдаравон является низкомолекулярным антиоксидантным средством, которое среди многих видов активных форм кислорода целенаправленно взаимодействует с пероксильными радикалами. Благодаря своей амфифильности он поглощает как жирорастворимые пероксильные радикалы, передавая радикалу электрон. Таким образом, он ингибирует окисление липидов путем поглощения водорастворимых пероксильных радикалов, иницирующих цепные химические реакции, а также жирорастворимых пероксильных радикалов, поддерживающих данную цепь. В 2001 году этот препарат был одобрен в Японии в качестве лекарственного средства для лечения острого ишемического инсульта, а затем, в 2015 году, он был одобрен для лечения бокового амиотрофического склероза (БАС). В 2017 году Управление США по контролю за продуктами и лекарственными средствами также одобрило эдаравон для лечения пациентов, страдающих БАС. Было установлено, что механизм его действия заключается в поглощении пероксинитрита. В данном обзоре мы остановимся на способности эдаравона осуществлять захват свободных радикалов в сравнении с некоторыми другими антиоксидантами, которые были изучены в клинических исследованиях, и резюмируем его фармакологическое действие и клиническую эффективность у пациентов с острым ишемическим инсультом и БАС.

Ключевые слова: эдаравон; захват свободных радикалов; острый ишемический инсульт; боковой амиотрофический склероз

Важность поглощения пероксильных радикалов.

Активные формы кислорода и азота, такие как супероксид-анион (O_2^-), перекись водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород, пероксильные радикалы, хлорноватистая кислота и пероксинитрит, играют важную роль в патогенезе и обострении различных заболеваний, поэтому препараты, которые захватывают активные формы кислорода, могут иметь терапевтическое значение. С другой стороны, супероксид-анион и перекись водорода не могут являться перспективными мишенями для разработки лекарственного препарата, поскольку они удаляются эндогенными ферментами [1]. Более того, синглетный кислород имеет короткий срок жизни и не вызывает цепь окислительных реакций [1, 2]. Гидроксильный радикал взаимодействует со всеми органическими соединениями в диффузно-контролируемых реакциях [1] и, следовательно, не является подходящей лекар-

ственной мишенью. Тем не менее, когда в организме образуются гидроксильные радикалы, они взаимодействуют с липидами, белками и углеводами, которые присутствуют в организме в значительном количестве, и образовавшиеся углеродные радикалы превращаются в пероксильные радикалы путем добавления кислорода [3]. Пероксильные радикалы в гораздо меньшей степени способны вступать в реакции, чем гидроксильные радикалы, и имеют значительно более длительные сроки жизни [3]. Поэтому первоначально в качестве кандидатов на разработку были выбраны препараты, которые поглощают пероксильные радикалы. α -токоферол (витамин E) и восстановленный коэнзим Q10 являются наиболее важными антиоксидантами жирорастворимых пероксильных радикалов [4, 5], а аскорбиновая кислота (витамин C) — важным антиоксидантом водорастворимых пероксильных радикалов [6].

Среди основных компонентов человеческого организма наиболее легко окисляются липиды, в том числе полиненасыщенные жирные кислоты [3, 7]. Окисление липидов протекает в виде цепной реакции [7, 8], в которой один радикал может продуцировать тысячи молекул липидных гидропероксидов, вызывая повреждение биологических мембран и приводя к ухудшению функции клеток [9], поэтому нейтрализация такого окисления является особенно важной задачей. Так как основную роль в цепной реакции играют пероксильные радикалы, возникающие в результате окисления липидов, приоритетом является разработка лекарственных препаратов, которые бы захватывали именно эти пероксильные радикалы.

Состав эдаравона и его выбор для исследования. Имеются обширные доказательства того, что свободные радикалы играют важную роль в повреждении, возникающем в результате ишемии головного мозга. Сама по себе ишемия или ишемия с последующей реперфузией приводит к увеличению продукции свободных радикалов, которые атакуют клеточные мембраны путем окисления ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах в перекисные соединения. Полученная цепная реакция приводит к ишемическому повреждению головного мозга, проявляющемуся в виде отека, инфаркта и нейронопатии [12–14].

В 1984 году фармацевтическая корпорация Mitsubishi Yuka начала исследовательскую программу по созданию акцепторов свободных радикалов, основываясь на концепции, согласно которой акцепторы свободных радикалов могут применяться для лечения острого ишемического инсульта.

История развития. В 1987 году корпорация Mitsubishi Chemical Industries (с участием фармацевтической корпорации Mitsubishi Yuka) начала клинические исследования эдаравона под кодовым названием MCI-186, а в 2001 году Mitsubishi Tokyo Pharmaceuticals Inc. (образованная в результате слияния компаний Mitsubishi Chemical Corporation и Tokyo Tanabe Co. Ltd.) получила разрешение на изготовление препарата эдаравон (Radicut® в форме для инъекций) с показаниями: неврологические симптомы, нарушения повседневной деятельности и функциональные нарушения, вызванные острым ишемическим инсультом, при условии начала лечения препаратом в течение первых 24 часов после развития ишемической атаки. В отличие от существующих антикоагулянтов и антиагрегантов эдаравон можно использовать не только при тромбозе, но и при эмболии сосудов головного мозга, и это первый препарат в Японии, эффективность которого подтверждена оценкой динамики нарушений жизнедеятельности после инсульта в соответствии с модифицированной шкалой Рэнкина, которая наиболее широко используется для этих целей во всем мире.

С другой стороны, боковой амиотрофический склероз (БАС) является нейродегенеративным заболеванием, при котором верхние и нижние мотонейроны спорадически и прогрессирующе дегенеративно

изменяются и гибнут, развиваются генерализованная мышечная атрофия и слабость. Медиана времени от начала клинических проявлений БАС до смерти или необходимости в искусственной вентиляции легких составляет от 20 до 48 месяцев.

В манифестации и прогрессировании БАС участвуют различные факторы, и одним из них считается окислительный стресс, индуцированный свободными радикалами. В 2001 году компания Mitsubishi Tokyo Pharmaceutical Inc. начала клинические исследования применения эдаравона при БАС. В 2005 году эдаравон был официально признан в качестве орфанного препарата, предназначенного специально для лечения БАС. После одного исследования 2-й фазы и двух основных исследований 3-й фазы в 2015 году корпорация Mitsubishi Tanabe Pharma получила одобрение на использование эдаравона в Японии для замедления прогрессирования функциональных нарушений при БАС. В 2017 году Управление США по контролю за продуктами и лекарственными средствами также одобрило эдаравон для этого показания.

В настоящем обзоре основное внимание уделяется поглощению свободных радикалов и антиоксидантной активности эдаравона, а также резюмируются его фармакологические эффекты и результаты клинических исследований у пациентов с острым ишемическим инсультом и БАС.

Свойства эдаравона

Физико-химические свойства эдаравона представлены в табл. 1. Константа диссоциации кислоты (рКа) эдаравона составляет 7,0, и эдаравон обладает свойствами слабой кислоты, диссоциирующей с образованием аниона и высвобождением протона. Таким образом, растворимость эдаравона в воде зависит от рН и является примерно постоянной при рН от 2 до 7, а затем увеличивается при рН 8 до 10 [19]. В системе «вода/1-октанол» разделение на воду также увеличивается с рН. В воде при рН 7,4 процентное соотношение нейтральной и анионной форм эдаравона составляет 28,5 и 71,5 % соответственно.

Эдаравон характеризуется кето-енольной таутомерией (рис. 2) и имеет три изомерные структуры: кето-форму, показанную на рис. 1, енольную форму с гидроксильной группой в 5-м положении (фенолоподобная структура) и аминную форму с атомом водорода на атоме азота во 2-м положении. Подобно нейтральной молекуле, анион эдаравона также обладает тремя резонансными структурами. Таким образом, в физиологических условиях (в воде при рН 7,4) эдаравон существует как смесь его нейтральной и анионной форм, причем каждая из них содержит таутомерные формы и резонансные структуры. Равновесие между нейтральными и анионными формами эдаравона и наличие кето-енольной таутомерии оказывает значительное влияние на активность эдаравона по захвату активных радикалов, которая является основой антиоксидантной активностью эдаравона в организме, о чем будет сказано ниже.

Таблица 1. Физико-химические свойства эдаравона

Химическое название	3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он
Кодовый номер	MCI-186
Молекулярная формула	$C_{10}H_{10}N_2O$
Молекулярная масса	174,2
Описание	Белый или слегка желтовато-белый кристалл или порошок. Свободно растворим в метаноле, этаноле (99,5%) или уксусной кислоте (100%); слабо растворим в воде или диэтиловом эфире. Растворимость в воде: $1,85 \pm 0,15$ мг/мл [19]
Температура плавления	127–131 °C
Коэффициент распределения (Log P)	1,24 (1-октанол/буфер, pH 6,0); 0,45 (1-октанол/буфер, pH 8,0)
Константа кислотной диссоциации (pKa)	7,0

Захват свободных радикалов и антиоксидантная активность

Потенциал окисления. Две группы исследователей [21, 22] выполнили оценку потенциала окисления эдаравона. По мере увеличения pH (а именно — доли анионов) потенциал окисления уменьшается.

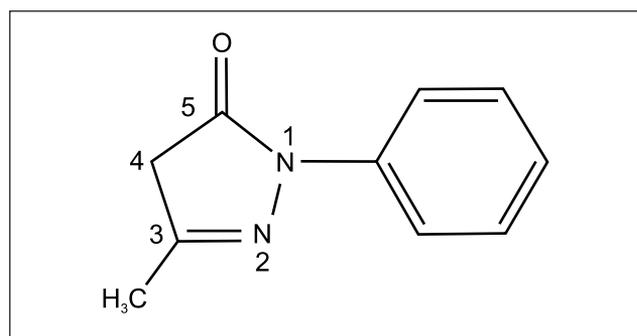


Рисунок 1. Химическая структура эдаравона

Реакция эдаравона с различными радикалами. Изучены реакции эдаравона с различными радикалами. Активность по захвату свободных радикалов по отношению к стабильному радикалу 1,1-дифенил-2-пикрилгидразилу (DPPH) определялась с помощью электронного парамагнитного резонанса (ЭПР): эдаравон почти полностью устранял сигнал ЭПР при добавлении в раствор DPPH [23].

Имеются данные о константах скорости реакции между эдаравоном и некоторыми радикалами [24–26]. Наблюдаемые константы скорости реакции между эдаравоном и каждым радикалом, за исключением арильного радикала, ограничены диффузией или чем-то вроде этого, и эдаравон обладает отличной радикал-поглощающей активностью в отношении гидроксильных, трихлорметилперидоксильного и других изученных радикалов. Единственным исключением является арильный радикал: предполагается, что он не имеет стерического соответствия с данным радикалом. Также

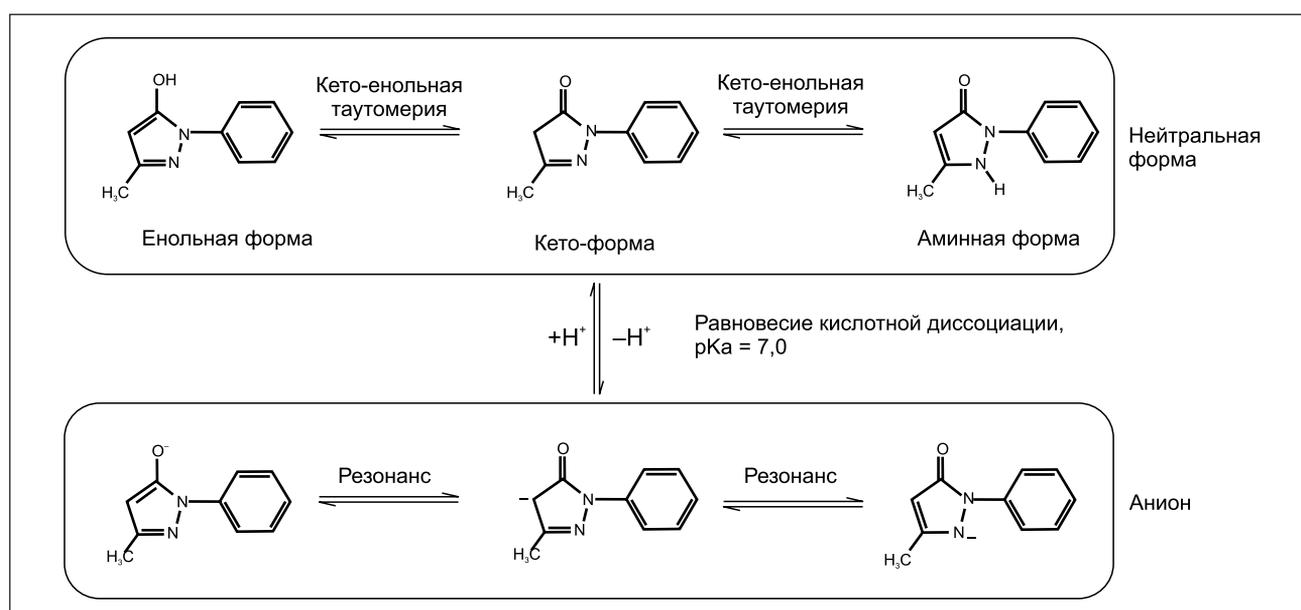


Рисунок 2. Таутомерия эдаравона и равновесие кислотной диссоциации

Таблица 2. Константы относительной скорости реакции связывания с различными свободными радикалами

	ОН ⁻	O ₂ ⁻	Tert-BuOO	Me	O ₂
Эдаравон	1	1	1	1	1
Мочевая кислота	0,0311	3,63	~ 0	~ 0	0,084
Глутатион	0,05	0,381	0,105	0,0664	34,1
Тролокс	0,829	0,717	~ 0	0,157	2,26

была рассчитана скорость реакции эдаравона с алкоксильными и пероксильными радикалами (в H₂O, одно-электронный перенос) [27], и все константы скорости реакции составляют 107 M⁻¹c⁻¹ или выше, что указывает на то, что эдаравон будет активно нейтрализовать вышеуказанные радикалы.

С целью сравнения эдаравона с другими представителями акцепторов радикалов Kamogawa и Sueishi [30] изучали относительные скорости реакций по захвату свободных радикалов эдаравоном и другими препаратами, проявляющими антирадикальную активность, в отношении нескольких одновременно генерируемых активных форм радикалов (гидроксильный радикал, супероксид-анион, алкоксильный радикал, трет-бутилпероксильный радикал, метильный радикал и синглетный кислород) с помощью реакции фотолиза с использованием техники улавливания ЭПР. Это исследование показало, что эдаравон обладает способностью к захвату свободных радикалов, подобной активности тролокса в отношении синглетного кислорода, гидроксильных радикалов, супероксид-анионов и алкоксильных радикалов, и более высокой, чем у мочевой кислоты или глутатиона в отношении гидроксильного радикала, трет-бутилпероксильного радикала и метильного радикала. В то время как мочевая кислота, глутатион и тролокс продемонстрировали селективность в отношении некоторых активных форм радикалов, эдаравон показал высокую способность к захвату всех изученных видов радикалов (табл. 2). Считается, что при реперфузии зоны ишемии гидроксильный радикал и супероксид-анион реагируют с большим разнообразием молекул в организме, генерируя многие виды вторичных радикалов, особенно из липидов. В этом контексте ожидается, что благодаря такой высокой активности эдаравон будет эффективным в противодействии патологическим процессам.

Одним словом, приведенные выше исследования показали, что эдаравон обладает превосходной нейтрализующей активностью в отношении широкого спектра окислительных свободных радикалов.

Было исследовано влияние эдаравона на перекисное окисление липидов искусственных фосфолипидных липосомных мембран водорастворимыми и жирорастворимыми радикалами. Yamamoto и соавт. [31] индуцировали перекисное окисление липосомных мембран с помощью водо- и жирорастворимых пероксильных радикалов, образующихся в водо- и жирорастворимых азотсоединениях, и количественно определяли временную динамику образования гидропе-

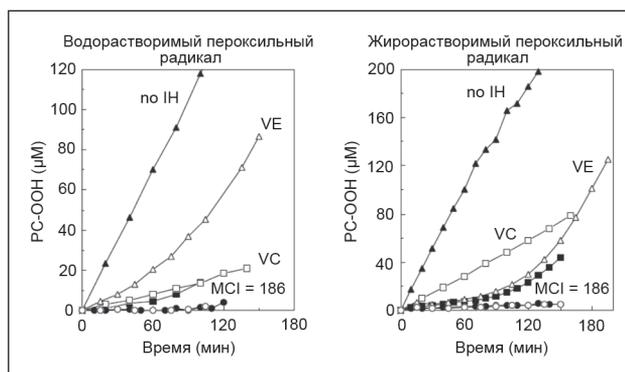


Рисунок 3. Влияние эдаравона на перекисное окисление липосомных мембран с помощью водо- и жирорастворимых свободных радикалов

роксида фосфатидилхолина в присутствии различных антиоксидантов (рис. 3). Аскорбиновая кислота проявляла сильную антиоксидантную активность в отношении водорастворимых радикалов, а α -токоферол — в отношении жирорастворимых радикалов, тогда как эдаравон оказывал одинаково сильное ингибирующее действие на оба вида свободных радикалов, образующихся при перекисном окислении липидов. Перекисное окисление липидов протекает в виде цепной реакции посредством образования липидных пероксильных радикалов путем отщепления атома водорода от метиленовой группы, примыкающей к двойной связи в молекуле липида, с последующим добавлением молекулы кислорода; полученный липидпероксильный радикал отщепляет атом водорода от другой липидной молекулы и тем самым инициирует новый цикл реакций. Эдаравон ингибирует цепную реакцию перекисного окисления липидов путем поглощения пероксильных радикалов, обуславливающих эту реакцию. Кроме того, добавление аскорбиновой кислоты или α -токоферола повышало антиоксидантную активность эдаравона, и перекисное окисление фосфатидилхолина почти полностью блокировалось. Предполагается, что эдаравон эффективно ингибирует перекисное окисление липидов в клеточных мембранах организма совместно с аскорбиновой кислотой и α -токоферолом, которые являются эндогенными антиоксидантами.

Эдаравон может оказывать антиоксидантное действие не только путем непосредственного захвата свободных радикалов, но и действуя совместно с α -токоферолом и другими антиоксидантами, уже присутствующими в организме.

Сообщалось, что ингибирующее противодействие оксидативному повреждению клеток основано на ингибирующем действии эдаравона в отношении перекисного окисления липидов. Эдаравон продемонстрировал зависимость от концентрации ингибирование повреждения культивированных бычьих эндотелиальных клеток аорты, индуцированного 15-гидроперокси-эйкозатетраеновой кислотой (15-НРЕТЕ) (30 мкМ), а в концентрации 1 мкМ тормозил гибель клеток на 57 % по сравнению с контрольной группой [32]. В данной модели эдаравон значимо ингибировал развитие отека мозга [32].

Механизм захвата свободных радикалов эдаравоном. Эдаравон анион отдает один электрон радикалу, превращая радикал в соответствующий анион. Образующийся в результате этого радикал эдаравона превращается в пероксильный радикал эдаравона в результате взаимодействия с молекулой кислорода; затем пероксильный радикал эдаравона превращается в 2-охо-3-(phenylhydrazono) бутановую кислоту (ОРВ) посредством 4-оксоэдаравона. При отсутствии кислорода пероксильный радикал эдаравона не образуется, и молекулы эдаравона вступают в реакцию друг с другом, образуя тример [4,4-bis-(3-methyl-5-охо-1-phenyl-2-pyrazolin-4-yl)-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one (TP)].

Таким образом, ОРВ является продуктом реакции удаления радикала эдаравоном в кислородсодержащей атмосфере независимо от вида радикала. Поскольку эдаравон метаболизируется в соответствующие глюкуронидные и сульфатные конъюгаты, продукция ОРВ указывает, что произошла радикальная очистка. Радикалы, образующиеся из эдаравона в результате реакций, относительно стабильны и не будут генерировать липидные радикалы путем взаимодействия с липидами или индуцировать радикальную цепную реакцию липидпероксидации, как делают реакционноспособные кислородные радикалы.

Эдаравон обладает следующими свойствами [26]:

- его рКа (7,0) близка к физиологическому рН (7,4), и эдаравон существует в организме в виде как нейтральной молекулы, так и аниона;

- анион эдаравона проявляет сильную радикалопоглощающую активность посредством механизма донорства электронов;

- эдаравон может вступать в реакцию с целым спектром свободных радикалов;

- эдаравон может легко проникать в биологические мембраны методом пассивной диффузии (проницаемость в клетки Сасо-2 идентична таковой для пропранолола (неопубликованные данные)).

Следовательно, эдаравон распределяется в обе составляющие человеческого организма, как гидрофильную, так и гидрофобную, такие как биологические мембраны; иными словами, он эффективен как в плазме, так и в тканях.

Поскольку эдаравон обладает способностью связывать свободные радикалы как в водной, так и в липофильной среде, он является эффективным антиоксидантом.

Эдаравон проявляет свою антиоксидантную активность, действуя совместно с другими антиоксидан-

тами в организме, включая аскорбиновую кислоту и α -токоферол.

Таким образом, эдаравон хорошо распределяется как в водной фазе, где в основном образуются радикалы, так и в липидной, где осуществляются процессы перекисного окисления липидов в виде цепной реакции с участием радикалов посредством индуцирования вторичных пероксильных радикалов, и этот препарат поглощает радикалы в обеих средах.

Действие эдаравона на пероксинитрит

Fujisawa и Yamamoto [37] также исследовали конкурентные реакции SIN-1 (3-(4-морфолинил)сиднонимина гидрохлорид) с эдаравоном и мочевой кислотой (эндогенным антиоксидантом, связывающим пероксинитрит). Снижение уровня эдаравона происходило намного быстрее, чем снижение уровня мочевой кислоты, а способность пероксинитрита вступать в реакцию с эдаравоном была почти в 30 раз выше, чем с мочевой кислотой. Наблюдаемая константа скорости реакции эдаравона с пероксинитритом, рассчитанная по приведенному выше результату и сообщаемой константе скорости реакции мочевой кислоты и пероксинитрита, составляла $1,5 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$.

Также исследовались эффекты эдаравона в отношении окислительного повреждения, вызванного пероксинитритом [38]. SIN-1 индуцировал гибель нервных клеток в водном растворе в зависимости от дозы и времени; после лечения SIN-1 в концентрации 500 мкМ в течение 24 часов выживаемость культивируемых нервных клеток составляла 35 %. И она была значительно выше, до 51 и 65 % соответственно, в присутствии эдаравона в концентрации 10 и 100 мкМ. Окислительный стресс, вызванный SIN-1, был дендротоксическим, а в дендритных ветвях наблюдалась неравномерная окраска дендритов. Лечение с помощью SIN-1 (в концентрации 500 мкМ) индуцировало неравномерность окраски дендритов у 30 % оставшихся нервных клеток, и эдаравон значительно уменьшал количество клеток, в которых имела место неравномерность окраски (на 26 и 18 % при воздействии на них концентрациями 10 и 100 мкМ соответственно). Количество гранул, приходящихся на нервную клетку, также значительно уменьшилось.

Поглощение свободных радикалов и антиоксидантная активность *in vivo*

Ямамото и др. [40] исследовали антиоксидантную активность эдаравона *in vivo* с использованием мононенасыщенных жирных кислот в плазме как маркера окислительного повреждения при мозговой ишемии-реперфузии. Мононенасыщенные жирные кислоты в плазме являются эффективным маркером окислительного повреждения, связанного с радикалами. Ямамото и др. [40] исследовали повреждения, вызванные окислительным стрессом, и эффекты эдаравона при церебральном инфаркте с использованием 2-часовой окклюзионно-реперфузионной модели МСА крысы путем мониторинга изменений в процентах (относительно всех свободных жирных кислот) пальмитоле-

иновой кислоты (16:1) и олеиновой кислоты (18:1) в плазме (%16:1 и %18:1 соответственно).

Значительно увеличился %16:1 между днями 1 и 5 после окклюзии-реперфузии МСА, %18:1 достоверно увеличился между днями 1 и 7 и на 14-й день. Эти результаты можно объяснить с точки зрения дисбаланса *in vivo* механизмов предотвращения окисления как внутри, так и вне клеток, что приводит к окислению преимущественно полиненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах, поскольку жирные кислоты наиболее легко окисляются. Дезатураза жирной кислоты активируется в клетках для компенсации уменьшения полиненасыщенных жирных кислот и трансформирует стеариновую (18:0) и пальмитиновую кислоту (16:0) — %18:1 и %16:1 соответственно. Затем свободные жирные кислоты в клетках наблюдаются в плазме вследствие действия гидролитических ферментов после гибели клеток, вызванной дальнейшим увеличением окислительного стресса. Окклюзионно-реперфузионная модель МСА крысы, используемая в этом исследовании, широко применяется, и окислительное повреждение активными формами кислорода (АФК) играет важную роль в патологии. Таким образом, увеличение мононенасыщенных жирных кислот, которое наблюдалось в этом исследовании, отражает повышенное окислительное повреждение в головном мозге.

Ямамото и др. [40] также исследовали влияние на %16:1 и %18:1 эдаварона 3 мг/кг, вводимого два раза в день в течение 14 дней сразу после окклюзии-реперфузии МСА. Увеличение %16:1 было значительно подавлено между 1-м и 14-м днями после МСQ-окклюзии-реперфузии в группе, которая получила эдаварон, а увеличение %18:1 было значительно подавлено между 1-м и 10-м днями. Эффекты повторного введения эдаварона были также исследованы по сравнению с группой, которая получала только одну дозу эдаварона сразу после окклюзии-реперфузии МСА. Хотя увеличение %16:1 было значительно подавлено между 1-м и 7-м днем и днем 14, увеличение %18:1 не ингибировалось ни в каком из этих периодов в группе однократной дозы. Эти результаты указывают на то, что повторное введение эдаварона значительно ингибирует реакцию перекисного окисления липидов и защищает мозг после ишемии-реперфузии путем улавливания радикалов. Хотя разница в биохимическом значении между 16:1 и 18:1 неизвестна, ингибирование увеличения обеих мононенасыщенных жирных кислот в плазме будет ожидаемо коррелировать со снижением окислительного стресса, поскольку эти мононенасыщенные жирные кислоты образуются в качестве компенсации для высоконасыщенных жирных кислот. Примечательно, что однократное введение эдаварона было недостаточным для ингибирования окислительного повреждения и что повторное введение эдаварона в течение 14 дней потребовалось для достаточной фармакологической активности. Ямамото и др. [40] также исследовали влияние эдаварона на нервные симптомы и двигательные функции (вращательный тест, испытание на суспензию). Улучшения наблюдались в ответ на повторное введение эдаварона в течение 14 дней, но были

ограниченны или отсутствовали после однократного введения. Это может свидетельствовать о наличии корреляции между нервными симптомами, двигательной функцией %16:1 и %18:1 и о том, что уменьшение этих маркеров, то есть уменьшение окислительного повреждения, коррелирует с функциональными улучшениями после инфаркта головного мозга.

Антиоксидантная активность в организме человека

Антиоксидантные эффекты при остром ишемическом инсульте. Ниже представлены данные о наличии антиоксидантных эффектов эдаварона у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Окисленный липопротеин низкой плотности. Uno и соавт. [44] оценивали уровень окисленного липопротеина низкой плотности (ОЛПНП) в качестве плазменного биомаркера, а также терапевтическую эффективность эдаварона на основе балльной оценки по шкале степени тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS) у 51 пациента с острым ишемическим инсультом.

Эти пациенты были разделены на 2 группы: в группе из 24 пациентов зона инфаркта присутствовала в кортикальной области (далее по тексту — кортикальная группа), а в группе из 27 больных зона инфаркта присутствовала в базальных ганглиях или стволе мозга (далее по тексту — базальная группа). Далее пациенты были рандомизированы в две терапевтические группы: одна принимала эдаварон (27 пациентов: 13 из кортикальной группы и 14 из базальной), а другая — иной препарат (24 пациента: 11 из кортикальной группы и 13 из базальной) (табл. 3).

Уровни ОЛПНП в плазме при госпитализации были значительно выше в кортикальной группе, чем в базальной ($p < 0,05$). Оценки по NIHSS также были значительно выше в кортикальной группе, чем в базальной ($p < 0,05$).

В кортикальной группе уровни ОЛПНП в плазме были значительно ниже на 1-й и 3-й день по сравнению с исходными оценками (0-й день) у пациентов, получавших эдаварон. Эти уровни с течением времени постепенно снижались и доходили до нормального значения, соответствующего возрасту, на 14-й день. Эти уровни также были значительно ниже в 1-й и 3-й день по сравнению с таковыми в терапевтической группе, не принимавшей эдаварон. В терапевтической группе, не принимавшей эдаварон, уровни ОЛПНП в 1-й и 3-й день были выше, чем в 0-й день. В терапевтической группе, принимавшей эдаварон, оценка по NIHSS значительно снизилась от среднего значения 10,9 балла при поступлении до 7,0 балла при выписке, что коррелировало с уменьшением уровней ОЛПНП в плазме. С другой стороны, в терапевтической группе, не принимавшей эдаварон, оценка по NIHSS составляла 12,5 балла при поступлении и 13,7 балла при выписке и, следовательно, изменилась незначительно.

В базальной группе на 7-й день уровень ОЛПНП в плазме был значительно ниже в терапевтической группе, принимавшей эдаварон, чем в терапевтической

группе, не принимавшей эдаравон. Более того, хотя оценка по NIHSS в терапевтической группе, принимавшей эдаравон, несколько уменьшилась у пациентов в базальной группе (с 6,4 балла при поступлении до 3,6 балла при выписке), в терапевтической группе, не принимавшей эдаравон, она не изменилась (6,7 балла при поступлении и 6,8 балла при выписке).

Как уже сообщалось, концентрация ОЛПНП в плазме является маркером окислительного стресса и коррелирует с объемом инфаркта и/или оценкой по NIHSS при остром ишемическом инсульте у людей [45, 46]. Вышеприведенные результаты показывают, что эдаравон эффективен у пациентов с окислительным повреждением головного мозга, особенно у лиц с кортикальными инфарктами, и что уровень ОЛПНП является подходящим плазменным биомаркером для мониторинга его эффективности.

Циркулирующие нейтрофилы. Aizawa и соавт. [47] исследовали влияние эдаравона на внутриклеточные активные формы кислорода нейтрофилов и на продукцию супероксида в нейтрофилах, индуцированную форболмиристацетатом, у пациентов с ишемическим инсультом.

У 21 пациента, получавшего эдаравон, и 19 пациентов, получавших озагрел, до и после введения препаратов брались образцы крови для оценки уровня внутриклеточных активных форм кислорода в зависимости от интенсивности флуоресценции. Эдаравон значительно снижал относительные единицы флуоресценции (ОЕФ) от среднего значения 36,8 на исходном уровне до 26,8

после приема препарата ($p < 0,0001$), тогда как озагрел не оказывал на них влияния (ОЕФ оставались на уровне 38,3). Кроме того, при измерении уровня супероксида, продуцируемого нейтрофилами, с помощью хемиллюминесценции после введения эдаравона ($p < 0,001$) было обнаружено статистически значимое его снижение, а после озагрела изменений его уровня не было.

Поскольку нейтрофилы, активируемые воспалительным ответом, являются потенциальным источником активных форм кислорода и поскольку эдаравон не реагирует непосредственно с супероксид-анионом и хорошо проникает в клетки, эти результаты показывают, что эдаравон снижает уровни внутриклеточных активных форм кислорода в нейтрофилах и ингибирует продукцию активных форм кислорода, активированных нейтрофилами. Эти эффекты согласуются с клинической эффективностью эдаравона у пациентов с ишемическим инсультом.

3-нитротирозин. Isobe и соавт. [48] измеряли концентрацию 3-нитротирозина (3НТ) в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) после его приема у 20 пациентов с лакунарным инсультом для оценки роли свободных радикалов при лакунарном инсульте. Средняя концентрация 3НТ у пациентов составляла 10,2 нМ, что значительно превышало нормальный уровень 1,4 нМ в контрольной группе ($p < 0,0001$).

3НТ является мощным нейротоксином [49], который образуется при реакции тирозина с пероксинитритом, полученным из оксида азота и супероксид-аниона, и поэтому он может считаться биохимическим маркером

Таблица 3. Эффекты эдаравона на окисленный липопротеин низкой плотности (ОЛПНП)

	Кортикальная группа	Базальная группа
Терапевтическая группа, принимавшая эдаравон	Количество пациентов: 13 Плазменный ОЛПНП Исходный уровень: $0,219 \pm 0,016$ нг/мкг белка ароВ на 1-й и 3-й день, что было достоверно ниже по сравнению с исходным уровнем 3-й день: $0,177 \pm 0,024$ нг/мкг белка ароВ на 1-й и 3-й день, что было достоверно ниже, чем в группе, не принимавшей эдаравон Оценка по NIHSS: — при госпитализации (среднее значение): $10,9 \pm 2,5$ балла — при выписке (среднее значение): $7,0 \pm 1,2$ балла (статистически значимое снижение, $p < 0,05$)	Количество пациентов: 14 Плазменный ОЛПНП Исходный уровень: $0,156 \pm 0,013$ нг/мкг белка ароВ на 7-й день, что было достоверно ниже, чем в группе, не принимавшей эдаравон Оценка по NIHSS: — при госпитализации (среднее значение): $6,4 \pm 2,3$ балла — при выписке (среднее значение): $3,6 \pm 1,2$ балла
Терапевтическая группа, не принимавшая эдаравон	Количество пациентов: 11 Плазменный ОЛПНП Исходный уровень: $0,221 \pm 0,028$ нг/мкг белка ароВ на 1-й и 3-й день, что было выше, чем на 0-й день 3-й день: $0,219 \pm 0,026$ нг/мкг белка ароВ Оценка по NIHSS: — при госпитализации (среднее значение): $12,5 \pm 2,8$ балла — при выписке (среднее значение): $13,7 \pm 4,2$ балла	Количество пациентов: 13 Плазменный ОЛПНП Исходный уровень: $0,157 \pm 0,028$ нг/мкг белка ароВ Оценка по NIHSS: — при госпитализации (среднее значение): $6,7 \pm 3,7$ балла — при выписке (среднее значение): $6,8 \pm 3,6$ балла

повреждения, вызванного пероксинитритом. Исходя из этих результатов, Isobe и соавт. [48] рекомендовали вводить эдаравон пациентам с лакунарным инсультом.

Исследование антиоксидантных эффектов при БАС. В нескольких исследованиях были изучены антиоксидантные эффекты эдаравона у пациентов, страдавших БАС. В открытом испытании, инициированном исследователями, в котором эдаравон в дозе 30 мг вводили 1 раз в день в течение 14 дней у пациентов с БАС, Yoshino и Kimura [50] обнаружили, что на 14-й день уровень 3NT в ЦСЖ был значительно ниже, чем изначально ($n = 25, p = 0,07$). В плацебо-контролируемом двойном слепом испытании, инициированном исследователями, в котором пациенты были рандомизированы в две терапевтические группы, одна из которых принимала эдаравон в дозе 30 мг 1 раз в день в течение 20 дней, не было обнаружено статистически значимого различия в уровнях 3NT в ЦСЖ между группами ($p = 0,435$). Однако в группе, получавшей эдаравон, уровень 3NT в конце двойного слепого периода был достоверно ниже, чем изначально ($p = 0,044$) [51].

В открытом исследовании 2-й фазы, состоявшем из цикла 1, в котором эдаравон в дозе 30 или 60 мг вводили в течение 14 дней подряд с последующим 2-недельным перерывом, и циклов 2–6, в каждом из которых на протяжении 14-дневного периода эдаравон вводили 10 дней, после чего был 2-недельный перерыв, уровень 3NT в ЦСЖ в конце цикла 6 у большинства пациентов, получавших эдаравон 60 мг, был ниже предела обнаружения [51].

Сравнение эдаравона с различными антиоксидантами и акцепторами свободных радикалов

При реперфузии зоны ишемии и воспаления, как описано во введении, образуются различные активные формы кислорода. Липиды являются наиболее легко окисляемыми биологическими субстанциями, и, следовательно, пероксильные радикалы, индуцированные окислением липидов, являются хорошей мишенью для лекарственных препаратов, которые захватывают/ингибируют активные формы кислорода. Эдаравон обладает соответствующим для лекарственного средства уровнем липофильности ($cLogP: 1.33$), рассчитанным с помощью ПО Daylight 4.93, и должен обладать способностью проникновения в мембрану путем пассивной диффузии, чтобы он мог поглощать пероксильные радикалы липидов.

Гидроксильный радикал обладает крайне высокой химической активностью: он сразу же вступает в реакцию с близлежащими органическими веществами (диффузно-контролируемая реакция), в результате чего образуются другие виды активных форм кислорода, такие как пероксильные радикалы, которые также оказывают прямое окислительное действие на биологические субстанции. Однако крайне высокая химическая активность и короткий срок жизни делают гидроксильный радикал практически невозможной мишенью для лекарственных препаратов в плане их прямого поглощения. В этом контексте способность эдаравона вступать в реакцию с широким спектром активных форм кисло-

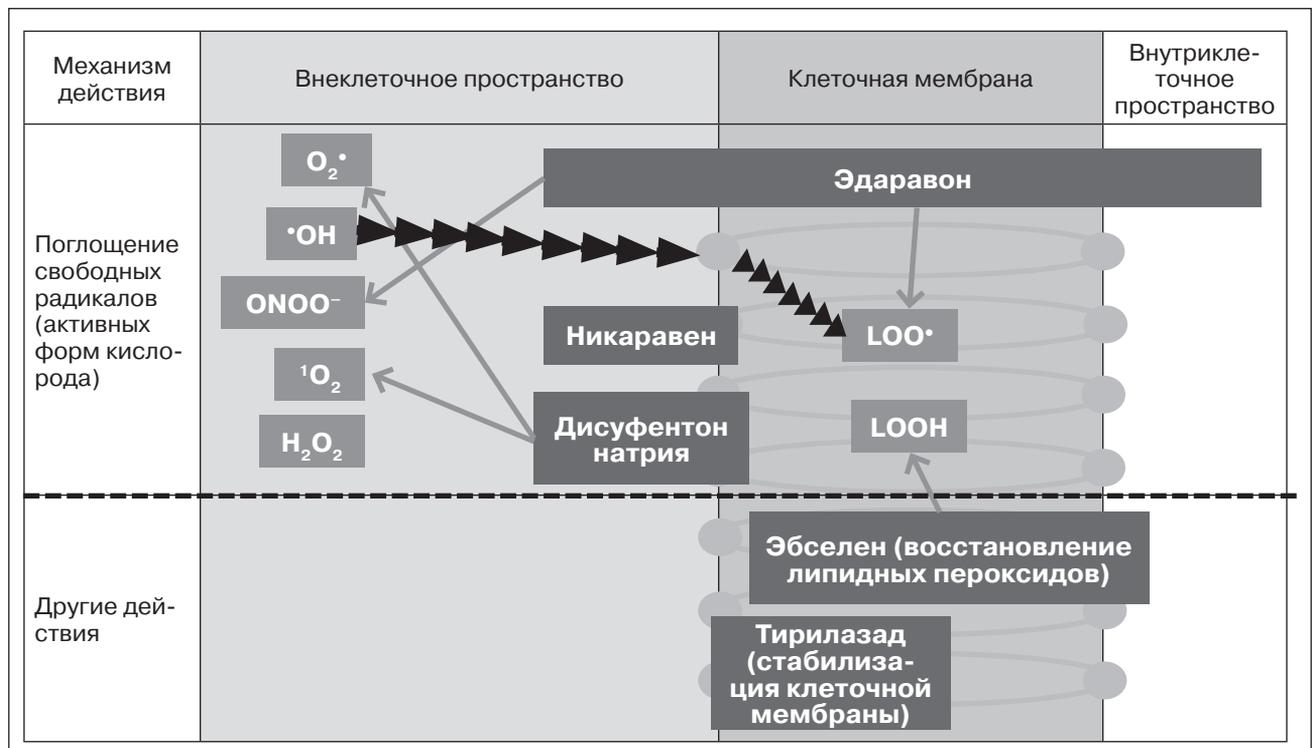


Рисунок 4. Эффекты эдаравона и различных антиоксидантов и механизмы их действия (активные формы кислорода, поглощенные различными антиоксидантами в живых организмах, обозначены стрелками)

рода и его активность в плане поглощения различных активных форм кислорода как в липидной, так и в водной фазе являются основными преимуществами по сравнению с другими антиоксидантами/акцепторами радикалов (рис. 4).

Фармакологическое действие эдаравона

Нейропротективное действие. Существует множество статей, описывающих оценку эдаравона в insultных моделях. Abe и соавт. [96] исследовали его воздействие на отек головного мозга при окклюзии средней мозговой артерии и в реперфузионной модели, названной шовной моделью. В этой модели отек головного мозга прогрессирует с увеличением продолжительности окклюзии до 6 ч, а в результате реперфузии возникает дальнейшее повреждение тканей. Эдаравон подавлял отек как в области ядра, так и в области ишемической полутени. Местное потребление глюкозы, связанное с повреждением тканей головного мозга, увеличивалось в зоне ишемической полутени, и эдаравон в значительной степени ингибировал это увеличение [97]. Nishi и соавт. [98] сообщили, что эдаравон подавляет отек и неврологические симптомы в ишемических моделях полушарий.

Эффективность при БАС. Ikeda и соавт. [17] исследовали эффекты эдаравона с помощью моделей мышей, страдавших спондилломиелопатией. Фенотип

мышей, страдающих спондилломиелопатией, клинически похож на патологию БАС с точки зрения агрегации белка и убиквитинирования вследствие чрезмерной экспрессии ДНК-связывающего белка TAR с атомной массой 43 кДа [102]. Эдаравон значительно ингибировал снижение силы схватывания и мышечной массы и подавлял дегенерацию двигательных нейронов спинного мозга на уровне C5-C6 после 4 недель перорального введения по сравнению с контрольной группой. Кроме того, интраперитонеальное введение в течение 4 недель также ингибировало снижение моторной функции, и эффект зависел от дозы препарата [103].

Все вышеизложенные результаты дают основание предполагать, что эдаравон оказывает протективное действие на моторные нейроны, замедляет снижение моторной функции и прогрессирование симптоматики.

В последнее время как у спорадических пациентов, страдавших БАС, так и у SOD1-трансгенных мышей на ранней стадии заболевания было обнаружено поражение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)/гематоспинального барьера (ГСБ) [106, 107]. Основными причинами нарушения ГЭБ/ГСБ являются повреждение эндотелиальных клеток и дегенерация астроцитов. Кроме того, появились данные о микроглиальном и астроцитарном глиозе, повреждении клеток-предше-

Таблица 4. Механизмы действия эдаравона и различных антиоксидантов

Анти-оксидант	Способность связывать свободные радикалы и пероксинитрит	Механизм антиоксидантных действий
Дисуфентон	Реагирует с гидроксильными радикалами, а также с радикалами, являющимися производными спиртов и/или эфиров с образованием аддуктов	Слабо проникает через ГЭБ, не мигрирует в клетку и поглощает свободные радикалы, образуемые внеклеточно из сосудистого эндотелия
Эбселен	Реагирует с супероксид-анионом и пероксинитритом, но не реагирует с пероксильными или другими подобными радикалами	Уменьшает уровень предшественников радикалов посредством снижения уровня липидных пероксидов до соответствующих спиртов путем применения глутатионпероксидазы совместно с тиолами <i>in vivo</i>
Никаравен	Поглощает гидроксильные и подобные им радикалы посредством передачи им атома водорода из амидной группы	Исходя из его молекулярной структуры и липофильности, предполагается, что он слабо проникает через ГЭБ, однако более подробная информация отсутствует
Тирилазад	Слабо реагирует со свободными радикалами	— Мигрирует в клеточную мембрану сосудистого эндотелия, подавляет взаимодействие между липидными молекулами за счет снижения подвижности клеточных мембран и подавляет распространение перекисного окисления липидов посредством радикальной цепной реакции — Подавляет перекисное окисление мембран в синергизме с эффектом витамина Е на мембраны
Эдаравон	— Поглощает широкий спектр свободных радикалов и пероксинитрит, но не реагирует с супероксид-анионами и гидропероксидами — Его анионная форма обладает высокой способностью связывать и выводить из организма свободные радикалы	— Легко проникает в биологическую мембрану и распределяется как через плазму, так и в тканях — Подавляет перекисное окисление мембран в синергизме с эффектом α-токоферола и аскорбиновой кислоты

стенников олигодендроцитов (КПО) и демиелинизации в головном и спинном мозге у пациентов с БАС [108]. Эдаравон препятствовал вызванному окислительным стрессом поражению эндотелия сосудов [32] и астроцитов [109] и улучшал дифференциацию КПО у олигодендроциты [110].

Клиническая эффективность эдаравона

Плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы [114]. На основании результатов последнего исследования 2-й фазы было вынесено решение о том, что препарат необходимо назначать в/в в дозе 30 мг 2 раза в день, и цель исследования 3-й фазы заключалась в оценке неврологических симптомов и активности повседневной жизни. В день выписки из стационара, в течение 3 месяцев после начала лечения или через 3 месяца после его начала, если пациент оставался госпитализи-

рованным, функциональный прогноз оценивали с использованием модифицированной шкалы Рэнкина, которая широко применяется во всех странах. По критерию суммы рангов было обнаружено статистически значимое межгрупповое различие, и доля пациентов с отсутствием симптоматики была выше в группе, получавшей эдаравон (группа Э), чем в группе, получавшей плацебо (группа П): 22 % (27 из 121) и 10 % (12 из 120) соответственно (табл. 5). Результаты исследования через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии показали, что польза от ее проведения была стабильной (табл. 6). При проведении подгруппового анализа среди пациентов, получавших терапию в течение 24 ч, в соответствии с инструкциями японского органа государственного регулирования и контроля во время обзора данных разница между этими двумя группами была более выраженной, чем при анализе популяции всех пациентов,

Таблица 5. Балльные оценки по модифицированной шкале Рэнкина, выставленные при выписке в течение 3 месяцев или через 3 месяца после манифестации заболевания

Балльная оценка	0	1	2	3	4	5	Смерть	
Группа, получавшая эдаравон (n = 125)	27	36	29	12	10	7	4	p = 0,0382*
Группа, получавшая плацебо (n = 125)	12	35	40	12	15	6	5	

Примечания (здесь и в табл. 6, 7): 0 — отсутствие симптомов; 1 — отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторой симптоматики; 2 — легкое нарушение жизнедеятельности; 3 — умеренное нарушение жизнедеятельности; 4 — выраженное нарушение жизнедеятельности; 5 — грубое нарушение жизнедеятельности; * — ранговый критерий Манна — Уитни — Уилкоксона.

Таблица 6. Балльные оценки по модифицированной шкале Рэнкина, выставленные через 3, 6 и 12 месяцев после манифестации заболевания

Балльная оценка		0	1	2	3	4	5	Смерть	
Через 3 месяца	Группа, получавшая эдаравон (n = 115)	26	34	24	10	9	7	5	p = 0,0481*
	Группа, получавшая плацебо (n = 113)	10	39	26	11	14	7	6	
Через 6 месяцев	Группа, получавшая эдаравон (n = 105)	27	35	15	11	3	8	6	p = 0,0112*
	Группа, получавшая плацебо (n = 103)	9	37	23	10	9	7	8	
Через 12 месяцев	Группа, получавшая эдаравон (n = 100)	27	31	14	8	4	6	10	p = 0,0248*
	Группа, получавшая плацебо (n = 94)	8	35	19	7	11	5	9	

Таблица 7. Балльные оценки по модифицированной шкале Рэнкина, выставленные при выписке в течение 3 месяцев или через 3 месяца после манифестации заболевания, у пациентов, терапия которых была начата в течение 24 ч после манифестации заболевания

Балльная оценка	0	1	2	3	4	5	Смерть	
Группа, получавшая эдаравон (n = 42)	14	10	8	5	2	2	1	p = 0,0001*
Группа, получавшая плацебо (n = 39)	1	6	13	3	8	4	4	

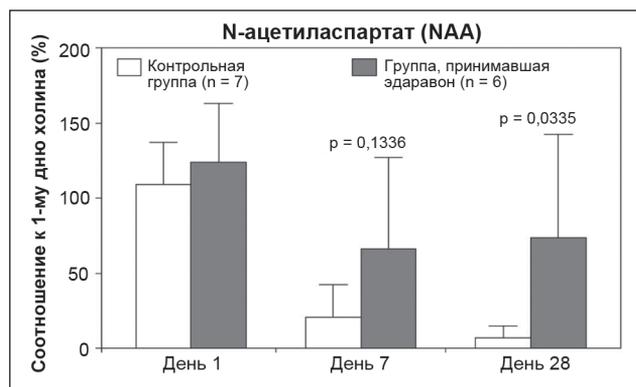


Рисунок 5. Последовательное изменение профиля 1ПМРС

Примечания: данные представлены в виде средних значений \pm СО; значение **P:** 7-й день и 28-й день представляют результат анализа ковариаций с использованием данных 1-го дня.

как показано в табл. 7. Никакого статистически значимого различия в частоте возникновения неблагоприятных реакций обнаружено не было; при этом количество пациентов, у которых возникли неблагоприятные реакции, составило 9 из 125 и 14 из 125 в группах Э и П соответственно. Наиболее частыми побочными реакциями в группе Э были печеночная дисфункция и сыпь.

Исследование фармакологических свойств при клиническом применении с помощью 1ПМРС [115]. Исследование фармакологических свойств при клиническом применении проводилось с 1993 по 1995 год среди пациентов с острым ишемическим инсультом в течение 24 часов после манифестации заболевания. Интересующую область определяли как площадь инфаркта и на 1, 7 и 28-й день после манифестации заболевания количественно устанавливали уровень N-ацетиласпартата (NAA) с помощью 1ПМРС. NAA представляет собой нейронспецифическую аминокислоту, полученную из тканей головного мозга. Ее уровень снижается сразу же после начала острого ишемического инсульта и почти не обнаруживается в поврежденной ткани через 24 часа после манифестации заболевания. В контрольной группе уровень NAA уменьшался со временем после начала острого ишемического инсульта и почти полностью не определялся к 28-му дню, тогда как в группе, получавшей эдаравон, уровень NAA на 28-й день оставался примерно равным 50 % от определяемого сразу же после начала инсульта (рис. 5). Это демонстрирует нейропротективную активность эдаравона и обеспечивает взаимосвязь между фармакологическими и клиническими результатами.

Исходя из вышеприведенных результатов, эдаравон (Radicut®, по 30 мг в инъекционной форме) был одобрен к применению в 2001 году; показаниями к применению данного препарата являются неврологические симптомы, невозможность выполнения элементарных действий по самообслуживанию и функциональные нарушения, связанные с острым ишемическим инсуль-

том; терапию данным препаратом необходимо начинать в течение 24 ч после начала инсульта.

Конкретные результаты клинических исследований, проведенных после одобрения применения данного препарата в клинической практике, а также зарубежных клинических испытаний приведены ниже.

Терапевтический эффект эдаравона при инсульте тяжелой степени в каротидном бассейне. Эдаравон вводили в течение 14–30 дней пациентам с инсультом, развившимся вследствие окклюзии внутренней сонной артерии, и базовыми оценками по NIHSS не менее 15 баллов. Эффективность сравнивалась с таковой у 31 аналогичного пациента из ретроспективной контрольной группы [116].

Объем инфаркта, измеренный с помощью компьютерной томографии, был ниже в группе, получавшей эдаравон: 154 и 241 см³ на 2-й и на 5–7-й день соответственно по сравнению с 241 и 321 см³ в контрольной группе. Смещение срединных структур головного мозга было в меньшей степени выражено в группе, получавшей эдаравон: 3,5 мм на 2-й и 8,2 мм на 5–7-й день по сравнению с контрольной группой, в которой оно составляло 7,7 и 11,5 мм соответственно. Число пациентов, умерших в течение 14 дней после манифестации заболевания, составляло 6 (20 %) в группе, получавшей эдаравон, и 14 (45 %) в контрольной группе. Среди всех пациентов только двое не нуждались в сестринском уходе спустя 8 недель после манифестации заболевания — оба были из группы, получавшей эдаравон.

Терапия эдаравоном на раннем этапе задерживала прогрессирование инфаркта и отеков у пациентов с инсультом тяжелой степени в каротидном бассейне и уменьшала смертность в острой фазе заболевания.

Эффективность при лечении БАС. В исследовании 2-й фазы изменение балльной оценки по пересмотренной функциональной шкале оценки БАС (ALSFRS-R) было достоверно ниже в течение 6-месячного периода лечения при применении эдаравона в дозе 60 мг, чем в течение предшествующего 6-месячного периода до начала введения эдаравона (средняя разница со стандартным отклонением (СО) 2,4 \pm 3,5 балла с использованием знакового рангового критерия Уилкоксона; $p = 0,039$). Исследование 3-й фазы для подтверждения эффективности, наблюдаемой во 2-й фазе, было начато в 2006 году. Критерии включения были следующими: 1) возраст от 20 до 75 лет; 2) определенный или вероятный БАС, подтверждаемый лабораторными показателями, в соответствии с пересмотренными Эль-Эскориальскими диагностическими критериями; 3) жизненная емкость легких (ЖЕЛ) не менее 70 %; 4) продолжительность заболевания 3 года или менее; 5) изменение оценки по ALSFRS-R в течение 12-недельного предварительного наблюдения с –1 до –4 балла; 6) независимый материально-бытовой

Таблица 8. Различия в оценках по ALSFRS-R между 1-м циклом (базовый уровень) и 6-м циклом (с использованием последнего документированного значения)

Терапевтическая группа	Количество пациентов	Скорректированное среднее изменение исходного значения	Различия между группами в среднем скорректированном значении	
		Среднее значение по МНК \pm СО	Среднее значение по МНК \pm СО (95% ДИ)	Значение p^*
Получавшая плацебо	66	-7,50 \pm 0,66	2,49 \pm 0,76 (0,99, 3,98)	$p = 0,0013$
Получавшая эдаравон	68	-5,01 \pm 0,64		

Примечания: ALSFRS-R – пересмотренная функциональная шкала оценки БАС; ДИ – доверительный интервал; МНК – метод наименьших квадратов; СО – среднеквадратическая ошибка; * – сравнение между терапевтическими группами проводилось с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) с терапевтической группой и тремя динамическими факторами распределения. Для пациентов, у которых отсутствовали значения в конце 6-го цикла, использовались последние документированные значения при условии, что пациенты завершили по меньшей мере 3-й цикл.

статус 1-го или 2-го класса в соответствии с Японской классификацией степени тяжести БАС. Дизайн исследования включал 12-недельный период предварительного наблюдения, а затем 24-недельный период двойного слепого лечения (6 циклов). В цикле 1 исследуемый препарат вводили в течение 14 последовательных дней с последующим 2-недельным периодом без приема препарата. В цикле 2 и далее исследуемый препарат вводили в течение 10 дней на протяжении 14-дневного периода с последующим 2-недельным периодом без приема препарата. Изменения балльных оценок по ALSFRS-R в течение 24-недельного лечения (первичный результат) составили $-6,35 \pm 0,84$ балла в группе, принимавшей плацебо ($n = 99$), и $-5,70 \pm 0,85$ балла в группе, принимавшей эдаравон ($n = 100$). Различия между двумя группами составило $0,65 \pm 0,78$ балла ($p = 0,411$). Число случаев возникновения серьезных нежелательных эффектов составило 23,1 и 17,6 % в группах лиц, принимавших плацебо и эдаравон, соответственно. Общераспространенными серьезными нежелательными явлениями были дисфагия и нарушение походки, которые наблюдались вследствие прогрессирования БАС.

Ретроспективный анализ показал благоприятную тенденцию среди пациентов, отвечающих следующим критериям:

- 1) балльная оценка > 2 баллов по всем пунктам шкалы ALSFRS-R;
- 2) %ЖЕЛ > 80 % на исходном уровне;
- 3) определенный или вероятный БАС (согласно Эль-Эскориальским/пересмотренным Airlie House критериям);
- 4) продолжительность заболевания < 2 лет.

Изменение балльной оценки по ALSFRS-R в течение 24-недельного курса терапии (первичный результат) составило $-7,50 \pm 0,66$ балла в группе, принимавшей плацебо, и $-5,01 \pm 0,64$ балла в

группе, принимавшей эдаравон. Среднее значение различий между группами, рассчитанное двухэтапным методом, составило $2,49 \pm 0,76$ балла ($p = 0,0013$, табл. 8) в пользу группы, принимавшей эдаравон. Изменение %ЖЕЛ показало положительную тенденцию у пациентов, принимавших эдаравон, хотя данное различие не было статистически значимым ($p = 0,0942$). Модифицированная шкала Норриса и опросник для оценки БАС из 40 пунктов (ALSAQ-40) показали статистически значимые различия по сравнению с плацебо ($p = 0,0393$, $p = 0,0309$ соответственно). Частота появления нежелательных эффектов составила 83,8 и 84,1 % в группах лиц, принимавших плацебо и эдаравон, соответственно. Между этими группами не было выявлено статистически значимых различий в возникновении обычных или серьезных неблагоприятных эффектов.

Выводы

Мы подвели итоги способности эдаравона связывать свободные радикалы и его антиоксидантной активности по сравнению с другими препаратами, способными связывать свободные радикалы, и антиоксидантами, а также действиям эдаравона при остром ишемическом инсульте и БАС и его клиническим эффектам у людей. Эдаравон проявляет выраженную способность связывать активные формы кислорода и свободные радикалы, включая пероксинитрит. В физиологических условиях приблизительно 50 % эдаравона присутствует в качестве аниона, а анион поглощает радикалы, передавая радикалу электрон. В результате сам эдаравон превращается в ОРВ независимо от форм свободных радикалов. Неионизированная форма эдаравона может пассивно диффундировать через биологические мембраны, и поэтому эдаравон способен связывать радикалы как в водной, так и в липидной фазе. Также считается, что эдаравон проявля-

ет свою антиоксидантну активність спільно з ендogenous антиоксидантами, такими як аскорбінова кислота і вітамін Е. Основуючись на цих характеристиках, едаравон використовується в клінічній практиці в Японії з 2001 року в якості терапевтичного засобу для лікування гострого ішемічного інсульту, і на сьогоднішній день він затверджений в Японії в якості стандартної терапії гострого ішемічного інсульту. Більше того, японський орган державного регулювання і контролю в 2015 році видав дозвіл на виробництво і продаж едаравону для лікування БАС з метою придушення прогресування його функ-

ціональних порушень. Згодом, в 2017 році, Управління США по контролю за продуктами і ліками також схвалило едаравон для лікування пацієнтів, страждаючих БАС (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2091761b1.pdf від 13 червня 2017 року).

Список літератури

знаходиться в редакції

Стаття публікується в скороченні.

Повна версія оригіналу статті

опублікована в *J. Clin. Biochem. Nutr.* January 2018.

Vol. 62, № 1. P. 20-38 ■

Kazutoshi Watanabe¹, Masahiko Tanaka², Satoshi Yuki³, Manabu Hirai⁴, Yorihiro Yamamoto²

¹Sohyaku Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Yokohama, Japan

²School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo University of Technology, Hachioji, Japan

³Ikuyaku Integrated Value Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Tokyo, Japan

⁴Ikuyaku Integrated Value Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Osaka, Japan

Наскільки ефективний едаравон при лікуванні гострого ішемічного інсульту та бічного аміотрофічного склерозу?

Резюме. Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним засобом, який серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами. Завдяки своїй амфіфільності він поглинає як жирні-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон. Таким чином, він пригнічує окислення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують даний ланцюг. У 2001 році цей препарат був схвалений в Японії як лікарський засіб для лікування гострого ішемічного інсульту, а потім, в 2015 році, він був схвалений для лікування

бічного аміотрофічного склерозу (БАС). У 2017 році Управління США з контролю за продуктами й лікарськими засобами також схвалило едаравон для лікування пацієнтів, які страждають від БАС. Було встановлено, що механізм його дії полягає в поглинанні пероксинітриду. В даному огляді ми зупинимося на здатності едаравону здійснювати захват вільних радикалів порівняно з деякими іншими антиоксидантами, що були вивчені в клінічних дослідженнях, і резюмуємо його фармакологічну дію та клінічну ефективність у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом і БАС.

Ключові слова: едаравон; захват вільних радикалів; гострий ішемічний інсульт; бічний аміотрофічний склероз

Kazutoshi Watanabe¹, Masahiko Tanaka², Satoshi Yuki³, Manabu Hirai⁴, Yorihiro Yamamoto²

¹Sohyaku Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Yokohama, Japan

²School of Bioscience and Biotechnology, Tokyo University of Technology, Hachioji, Japan

³Ikuyaku Integrated Value Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Tokyo, Japan

⁴Ikuyaku Integrated Value Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Osaka, Japan

How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis?

Abstract. Edaravone is a low-molecular-weight antioxidant drug targeting peroxy radicals among many types of reactive oxygen species. Because of its amphiphilicity, it scavenges both lipid- and water-soluble peroxy radicals by donating an electron to the radical. Thus, it inhibits the oxidation of lipids by scavenging chain-initiating water-soluble peroxy radicals and chain-carrying lipid peroxy radicals. In 2001, it was approved in Japan as a drug to treat acute-phase cerebral infarction, and then in 2015 it was approved for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In 2017, the U.S. Food

and Drug Administration also approved edaravone for treatment of patients with ALS. Its mechanism of action was inferred to be scavenging of peroxy radical. In this review, we focus on the radical-scavenging characteristics of edaravone in comparison with some other antioxidants that have been studied in clinical trials, and we summarize its pharmacological action and clinical efficacy in patients with acute cerebral infarction and ALS.

Keywords: edaravone; radical scavenger; acute ischemic stroke; amyotrophic lateral sclerosis

КСАВРОН®

едаравон

- Блокатор ішемічного каскаду
- Емпірична терапія ішемічного інсульту



СХЕМА ЗАСТОСУВАННЯ:¹



1 ампула Ксаврон® (30 мг)
в/в інфузійно протягом 30 хв



1 ампула Ксаврон® (30 мг)
в/в інфузійно протягом 30 хв

14

днів

Для

КСАВРОН: скорочена інструкція для медичного застосування. **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 аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали спричиняють перекисне 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. **Спосіб застосування.** Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл натрію хлориду 0,9%. **Упаковка.** По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у паці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у паці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у паці з картону. **Категорія відпуску.** За рецептом. РП М03 України: UA16780/01/01 по 21.06.2023. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксаврон®.

