

Японські рекомендації з менеджменту інсульту 2015 року, доповнені у 2017 році

Розділ 1.10. Медикаментозна терапія, спрямована на захист мозку

Рекомендації

Едаравон, препарат з очікуваним нейропротекторним ефектом, рекомендований як лікарський засіб для пацієнтів з ішемічним інсультом головного мозку (тромбо-емболією) (ступінь В).

Докази

На сьогодні існують повідомлення про достатню доказову базу, яка обґрунтовує використання препарату едаравон як лікарського засобу з очікуваним нейропротекторним ефектом при гострому ішемічному інсульті головного мозку [1–4].

Едаравон, як акцептор вільних радикалів, призначений для внутрішньовенного введення пацієнтам із гострим ішемічним інсультом головного мозку (протягом 72 годин із моменту виникнення). У третій фазі випробування едаравон призвів до покращення стану пацієнтів; згідно зі стратифікованим аналізом, ефективність була вищою при застосуванні лікарського засобу в пацієнтів з ішемічним інсультом головного мозку протягом 24 годин, тому його застосування в Японії схвалено [1]) (рівень 2). У Європі також вже відбувається друга фаза випробування [5]. Згідно з постмаркетинговим дослідженням у межах країни, за наявності поєднання у пацієнта інфекційних захворювань, значного порушення свідомості (вище від 100 за японською шкалою оцінки коми) та синдрому дегідратації повідомлялося про випадки летальності, порушення функцій нирок і печінки, порушення стану крові й інші порушення внутрішніх органів. Отже, прийом має відбуватися за умов постійного моніторингу функцій нирок і печінки та стану крові.

Повідомляється, що в разі одночасного застосування препарату едаравон із тромболітичною терапією — введенням внутрішньовенного рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rt-PA) легше досягається швидке відновлення кровотоку [6, 7] (рівень 4), проте необхідні подальші клінічні дослідження.

Нижче наводяться результати вже проведених досліджень окремих препаратів, а також тих досліджень, що проводяться на сьогодні (тільки в Японії).

Щодо антиоксидантів очікувалося повідомлення про ефективність NXY-059 під час третьої фази міжнародного багатоцентрового дослідження [8], однак під час повторного дослідження, коли була збільшена кількість випадків [9, 10], ефективність не підтвердилася, і розробка препарату була припинена (рівень 1). Тирилазад (tirilazad) викликав погіршення стану в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом головного мозку [11] (рівень 1). Ефективність препарату нікаравен (nicaraven) при використанні його для лікування гострого ішемічного інсульту не була повністю доведена, і заява була відкликана [12, 13] (рівень 2).

Оскільки можлива ефективність ебселену (ebselen) була продемонстрована лише під час третьої фази дослідження у випадках його застосування протягом 48 годин, а також під час повторного аналізу у випадках застосування протягом 24 годин [14], була повторно проведена третя фаза дослідження, сфокусована на випадках застосування препарату протягом 24 годин, проте ефективність не була виявлена.

Ефективність препаратів — блокаторів кальцію (головним чином досліджувався німодипін (nimodipine) [15]), моносіалогангліозид GM1 (monosialoganglioside GM1) [16] і пірацетам (piracetam) [17] як препаратів для лікування гострого ішемічного інсульту не була підтверджена (рівень 2).

Такі препарати — блокатори кислотних акцепторів глутаміну, як селфотел (selfotel) і гавестинел (gavestinel),

не підтвердили свою ефективність як препарати для лікування гострого ішемічного інсульту головного мозку [18] (при застосуванні селфотелу (selfotel) спостерігалася зростання смертності) (рівень 2). Магnezія виявила ефективність у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом головного мозку протягом 12 годин із моменту виникнення [19] (рівень 2), зараз відбувається третя фаза дослідження, об'єктом якого є пацієнти, у яких з моменту виникнення інсульту минуло не більше від 2 годин [20]. Крім того, у таких препаратів, як агоністи ГАВА клOMETІОЗоль (clomethiozole) та діазепам (diazepam) [21], любелюзоль (lubeluzole) [22], що є блокатором натрієвого каналу (рівень 2), опіоїдний антагоніст нармефен (narmefene) [23] (рівень 2), пентоксифілін (pentoxifylline) [24], який є похідним від метилксантину, що має судинорозширювальну дію (рівень 2), не підтвердилася ефективність при застосуванні для лікування гострого ішемічного інсульту.

Щодо цитиколіну, який є препаратом захисту клітинної мембрани, існує багато повідомлень про його неефективність [25], проте оскільки під час узагальненого аналізу спостерігалася тенденція до ефективності [26], була проведена третя фаза дослідження, яка все ж не виявила ознак ефективності.

Альбумін, який вважається таким, що має багато механізмів захисту мозку при гострому ішемічному інсульті [27, 28], під час третьої фази дослідження ефективності не показав [29] (рівень 2). Арундова кислота (Arundic acid), що гальмує діяльність астроцитів (ONO-2506), також пройшла третю фазу дослідження і не показала ефективності. Очікувалося, що трансгенний еритропоетин людини повинен мати ефект захисту нервової системи, однак за результатами третьої фази дослідження можлива ефективність була виявлена лише в результаті додаткового аналізу некомбінованої групи т-РА, і водночас у групі т-РА було вказано на проблеми щодо безпечності застосування, зокрема на зростання рівня смертності [30] (рівень 2).

Список літератури

1. Edaravone Acute Infarction Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters // *Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — 5. — 222-229.
2. Shinohara Y., Saito I., Kobayashi S., Uchiyama S. Edaravone (Radical Scavenger) versus Sodium Ozagrel (Antiplatelet Agent) in Acute Noncardioembolic Ischemic Stroke (EDO Trial) // *Cerebrovasc. Dis.* — 2009. — 27. — 485-492.
3. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S. et al. Edaravone for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — (12). — CD007230.
4. Ohta Y., Takamatsu K., Fukushima T., Ikegami S., Takeda I., Ota T. et al. Efficacy of the free radical scavenger, edaravone, for motor palsy of acute lacunar infarction // *Intern. Med.* — 2009. — 48. — 593-596.
5. Kaste M., Murayama S., Ford G.A., Dippel D.W., Walters M.R., Tatlisumak T. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MCI-186 in patients with acute ischemic stroke: new formulation and dosing regimen // *Cerebrovasc. Dis.* — 2013. — 36. — 196-204.

6. Kono S., Deguchi K., Morimoto N., Kurata T., Deguchi S., Yamashita T. et al. Tissue plasminogen activator thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in 4 hospital groups in Japan // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2013. — 22. — 190-196.

7. Kimura K., Aoki J., Sakamoto Y., Kobayashi K., Sakai K., Inoue T. et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients: a preliminary study // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — 313. — 132-136.

8. Lees K.R., Zivin J.A., Ashwood T., Davalos A., Davis S.M., Diener H.C. et al. NXY-059 for acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354. — 588-600.

9. Shuaib A., Lees K.R., Lyden P., Grotta J., Davalos A., Davis S.M. et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — 357. — 562-571.

10. Diener H.C., Lees K.R., Lyden P., Grotta J., Davalos A., Davis S.M. et al. NXY-059 for the treatment of acute stroke: pooled analysis of the SAINT I and II Trials // *Stroke.* — 2008. — 39. — 1751-1758.

11. Bath P.M., Iddenden R., Bath F.J., Orgogozo J.M. Tirilazad for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2001. — 4. — CD002087.

12. 後藤文男, 高倉公明, 篠原幸人. 脳血管障害急性期に対する AVS (nicaraven) の有用性 多施設二重盲検法による検討 // *臨床と研究.* — 1989. — 66. — 3577-3596.

13. 坂井文彦, 後藤文男, 高倉公明. 急性期脳出血 脳梗塞患者に対する nicaraven の至適容量の検討 後期第 II 層二重盲検試験 医学のあゆみ. — 1995. — 175. — 767-798.

14. Yamaguchi T., Sano K., Takakura K., Saito I., Shinohara Y., Asano T. et al. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. Ebselen Study Group // *Stroke.* — 1998. — 29. — 12-17.

15. Zhang J., Yang J., Zhang C., Jiang X., Zhou H., Liu M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — 5. — CD001928.

16. Candelise L., Ciccone A. Gangliosides for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 1999. — CD000094.

17. Ricci S., Celani M.G., Cantisani T.A., Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — 9. — CD000419.

18. Muir K.W., Lees K.R. Excitatory amino acid antagonists for acute stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — 3. — CD001244.

19. Muir K.W., Lees K.R., Ford I., Davis S. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial // *Lancet.* — 2004. — 363. — 439-445.

20. Saver J.L., Starkman S., Eckstein M., Stratton S., Pratt F., Hamilton S. et al. Methodology of the Field Administration of Stroke Therapy — Magnesium (FAST-MAG) phase 3 trial: Part 2 — prehospital study methods // *Int. J. Stroke.* — 2014. — 9. — 220-225.

21. Liu J., Wang L.N. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — CD009622.

22. Gandolfo C., Sandercock P., Conti M. Lubeluzole for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2002. — 1. — CD001924.

23. Clark W.M., Raps E.C., Tong D.C., Kelly R.E. Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke: final results of a phase III efficacy

study. *The Cervene Stroke Study Investigators // Stroke.* — 2000. — 31. — 1234-1239.

24. Bath P.M., Bath-Hextall F.J. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — 3. — CD000162.

25. Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A., Zweifler R.M., Sabounjian L.A., Gammans R.E. A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke.* — 1999. — 30. — 2592-2597.

26. Davalos A., Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades J.J., Mercadal J., Lopez S. et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // *Stroke.* — 2002. — 33. — 2850-2857.

27. Ginsberg M.D., Hill M.D., Palesch Y.Y., Ryckborst K.J., Tamariz D. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study

of albumin therapy for acute ischemic stroke I: Physiological responses and safety results // *Stroke.* — 2006. — 37. — 2100-2106.

28. Palesch Y.Y., Hill M.D., Ryckborst K.J., Tamariz D., Ginsberg M.D. The ALIAS Pilot Trial a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke II: neurologic outcome and efficacy analysis // *Stroke.* — 2006. — 37. — 2107-2114.

29. Ginsberg M.D., Palesch Y.Y., Hill M.D., Martin R.H., Moy C.S., Barsan W.G. et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS). Part 2: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled trial // *Lancet Neurol.* — 2013. — 12. — 1049-1058.

30. Ehrenreich H., Weissenborn K., Prange H., Schneider D., Weimar C., Wartenberg K. et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke // *Stroke.* — 2009. — 40. — e647-e656. ■

КСАВРОН

едаравон

Рання емпірична терапія гострого ішемічного інсульту



Блокатор ішемічного каскаду

Ксаврон/Хаврон
розчин для ін'єкцій
скорочена інструкція для медичного застосування

РП МОЗ України: UA/16780/01/01 від 21.06.2018.

Склад: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону.

Фармакотерапевтична група. Інші препарати для лікування захворювань ЦНС. АТХ N07 XX.

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 продуктування 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. Едаравон, завдяки своєму пригнічувальному впливові на перекисне окислення ліпідів шляхом зв'язування вільних радикалів, демонструє гальмування розвитку захворювання шляхом зменшення окисного пошкодження клітин мозку (судинні ендотеліальні клітини/нервові клітини).

Показання. Полегшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності у повсякденному житті та функціональних розладів, пов'язаних з гострим ішемічним інсультом. Сповільнення прогресування функціональних розладів у хворих на бічний аміотрофічний склероз.

Протипоказання. Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових препаратів.

Спосіб застосування та дози. Неврологічні симптоми, пов'язані з гострим ішемічним інсультом: 30 мг едаравону (1 ампула) двічі на добу, вранці та ввечері, шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл натрію хлориду 0,9%. Терапію слід розпочати впродовж 24 годин після появи симптомів, тривалість лікування – не менше 14 днів.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 20 мл в ампулах скляних; по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у пацці з картону; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у пацці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник: ТОВ "Юрія-Фарм".

Дія Інформації для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармацевти. Для розповсюдження на сайтах та конференціях на медичну тематику. Повна інформація, в тому числі про можливі побічні ефекти, міститься в інструкції для медичного застосування. Література: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксаврон.

