

М.А. Трищинська, д. мед. н., професорка, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

# Відгалений період ішемічного інсульту: сучасні можливості захисту нейроваскулярного юніту

**Серед усіх неврологічних захворювань у дорослому віці інсульт посідає перше місце за частотою та інвалідизувальними наслідками. Після ішемічної хвороби серця інсульт є другою найпоширенішою причиною смерті у всьому світі, забираючи більш ніж 5 млн життів на рік. Основною метою терапії пацієнтів з інсультом є не лише запобігання повторному епізоду, але й нівелювання наявного неврологічного дефіциту. У цьому аспекті нейропротектори відіграють вирішальну роль.**

До інфаркту головного мозку переважно призводять такі патолофізіологічні процеси: припинення постачання кисню і глюкози, що є вторинним відносно оклюзії судини, внаслідок чого відбувається масив змін клітинного метаболізму в результаті колапсу процесів енергогенерації з пошкодженням клітинних мембран. Потенційне терапевтичне значення має те, що деякі клітинні процеси, які призводять до загибелі нейронів, не є незворотними. Їх можливо зупинити шляхом раннього втручання чи відновлення кровотоку, або ж запобігання припливу кальцію у клітину.

На ранній стадії терапією вибору є тромболісис із введенням тканинного активатора плазміногену, що сприяє значному поліпшенню результатів (Kirkman et al., 2014). На жаль, часове вікно у 4,5 год є його обмеженням. Також може бути застосовано тромбекстракцію. Стратегії вторинної профілактики поширюються на артеріальну гіпертензію, серцево-судинні захворювання, фібриляцію передсердь, цукровий діабет, тютюнопаління, гіперліпідемію, а також включають приймання антитромбоцитарних препаратів або антикоагулянтів, статинів.

У контексті поточної терапії пацієнтів з інсультом, метою якої є також нівелювання неврологічного дефіциту, нейропротектори мають важливе значення. Саме тому останнім часом нейрорепаративна стратегія базується на тому, що церебральна пластичність і неврологічне відновлення можна стимулювати під час гострого (до 7 днів) та підгострого (728 днів) періодів ішемічного інсульту. Нейрорепаративні процеси включають нейрогенез, ангіогенез і синаптичну пластичність, які сприяють функціональному поліпшенню після інсульту (Gouragappilly et al., 2011).

Після церебральної ішемії відбувається складний каскад біохімічних подій, що кінець кінцем призводить до загибелі нейронів. Потенційні цілі фармакологічної протекції та репарації включають запобігання вивільненню глутамату й активації рецепторів, збільшенню вмісту кальцію у клітині, мітохондріальній дисфункції, активації багатьох внутрішньоклітинних ферментів, продукції вільних радикалів / оксиду азоту, апоптозу й запаленню (Qiao et al., 2015).

Є істотні докази того, що вільні радикали продукуються в мозку під час ішемії, крововиливу та впродовж реперфузії. Тому видалення вільних радикалів – життєзберігаючий підхід до нейропротекції. Сполуки із властивостями інактивації вільних радикалів (NXY-059, ебселен, едаравон) були вивчені в експериментальних моделях інсульту і клінічно оцінені як нейропротектори (Diener et al., 2008; Shuaib et al., 2007).

Дію едаравону при гострому ішемічному інсульті досліджували як в експериментах на тваринах (Wu et al., 2014), так і у клінічних умовах – на підставі нейропротекторної дії на нервові структури на тлі ішемії. Препарат більш як 10 років використовується у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом в Японії (Wu et al., 2014). Рекombінантний тканинний активатор плазміногену в поєднанні з едаравоном поліпшує функціональний прогноз в осіб з інсультом, що розширює діапазон його застосування для терапії таких хворих (Takenaka et al., 2014).

## Нервова-судинна одиниця як мішень фармакологічної нейрорепарації

Останні дані підтверджують, що складові елементи нервова-судинної одиниці (NVU) по-різному реагують на ішемію (Lyden et al., 2018). NVU складається із кількох клітинних елементів, як-то нейрони, астроцити,

ендотеліальні клітини, перицити, олігодендроглія та мікроглія, що взаємодіють із кров'ю та клітинами периферичного імунітету. Найуразливішими є нейрони, за ними йдуть астроцити, а потім – ендотеліальні клітини (Mordecai et al., 1991; Collins et al., 1989).

Вважалось, що ця ієрархія уразливості впливає з відносних відстаней від клітин кожного типу до джерел мікроциркуляції (Mabuchi et al., 2005). Регіональні відмінності ексайтотоксичності також зумовлюють селективну вразливість та полягають у співвідношенні / відносній щільності ексайтотоксичного глутамату та інгібувальних  $\gamma$ -аміномаслянокислотно (ГАМК-)ергічних синапсів (Mordecai et al., 1991).

Нещодавно цю фундаментальну концепцію було оновлено. Найбільшу вразливість до нестачі кисню і глюкози виявили нейрони, найменшу – астроцити, проміжним був показник для перицитів та ендотеліальних клітин. Термін «церебропротекція» охоплює захист кожного елемента NVU, як-от (Lyden et al., 2021):

- нейропротекція – збереження нейронів;
- васкулопротекція – збереження гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) та зменшення витоку з судин *in vivo* або збереження ендотеліальних клітин і перицитів у культурі клітин;
- гліопротекція – збереження астроцитів, олігодендроглії.

На додаток до диференційної вразливості у кількох дослідженнях показано, що нейрони сигналізують астроцитам про допомогу для себе та сусідніх нейронів під час травми (Xing et al., 2017; Wang et al., 2020; Pitt et al., 2017). Іншими словами, слід уникнути терміну «нейропротекція», коли дослідник прагне продемонструвати загальноклітинний захист мозку.

Таким чином, майбутнє лікування ішемічного інсульту може бути спрямоване на NVU за допомогою плейотропних агентів, що діють у кількох точках ішемічного каскаду та в різний час (Lyden et al., 2021).

## Роль сучасних фармакологічних засобів у неврології та рання реабілітація при гострому ішемічному інсульті

З огляду на наявність прогресування нейродегенеративних і гострих вогнищевих уражень нервової системи, в основі яких лежить активація активних форм кисню та перекисного окиснення ліпідів, одним із найперспективніших новітніх фармакологічних засобів в арсеналі сучасного лікаря є едаравон – низькомолекулярний препарат, який функціонує як поглинач вільних радикалів.

Згідно з наказом МОЗ України від 03.08.2012 р. № 602, рання реабілітація – це комплекс втручань, спрямованих на профілактику ускладнень та ранню вертикалізацію і мобілізацію пацієнта. Період ранньої реабілітації починається з перших днів захворювання і триває шість подальших місяців. Заходи реабілітаційної програми мають бути спрямовані на профілактику розвитку ускладнень, повноцінне відновлення порушеної рухової активності та втрачених навичок самообслуговування для запобігання інвалідності або зменшення її ступеня, а також скорочення строків непрацездатності.

## Особливості відновлення функціонування кінцівок: вплив едаравону на атрофію м'язів та локомоторну функцію

Загальновідомою є проблема підвищення ризику розвитку атрофії м'язів у пацієнтів, які перенесли інсульт із тяжким паралічем ніг та прикуті до ліжка



М.А. Трищинська

у гострій і підгострій фазі. Наявні дані вказують на те, що оксидативний стрес відіграє важливу роль у механізмі атрофії м'язів. Саме тому метою дослідження H. Naritomi et al. (2010) було визначити, чи запобігає тривале приймання поглиначів вільних радикалів едаравону прогресуванню атрофії дисфункціональних м'язів після гострого інсульту та чи поліпшується локомоторна функція нижніх кінцівок у хронічній фазі.

Рандомізоване контрольоване пілотне дослідження було проведене в 19 центрах лікування гострого інсульту та реабілітації в Японії. Загалом 47 пацієнтів з ішемічним інсультом із принаймні моторною слабкістю ніг, яких госпіталізували протягом 24 год від початку події, були випадковим чином розподілені для отримання безперервної внутрішньовенної інфузії едаравону по 30 мг двічі на день протягом 3 або 10-14 днів у групи коротко- та довгострокової терапії відповідно.

Тримісячне спостереження завершив 41 хворий (21 у групі короткострокової терапії та 20 – довгострокової). На вихідному рівні не було суттєвої різниці у тяжкості інсульту або ступені парезу нижніх кінцівок між двома групами лікування. Ступінь атрофії дисфункціональних м'язів та частота порушення ходи через три тижні після початку інсульту також були подібними в обох групах. Однак через три місяці від початку інсульту атрофія м'язів нижніх кінцівок із та без парезу була значно менш вираженою у групі тривалого, ніж короткочасного лікування ( $3,6 \pm 5,9\%$  та  $1,5 \pm 6,0\%$  vs  $8,3 \pm 5,2\%$  та  $5,7 \pm 6,4\%$ ;  $p < 0,01$  і  $p < 0,05$  відповідно). Крім того, максимальна швидкість ходьби на відстань 10 м була значно більшою у групі довго-, ніж короткострокової терапії ( $98 \pm 67$  vs  $54 \pm 55$  см/с відповідно;  $p < 0,05$ ).

Таким чином, у пацієнтів із гострим інсультом унаслідок лікування едаравоном протягом 14 днів відбулося суттєвіше досягнення сприятливих результатів, ніж за короткочасного лікування, зокрема:

- зменшення прогресування атрофії дисфункціональних м'язів;
- поліпшення локомоторної функції нижніх кінцівок.

Отримані дані свідчать про те, що ефективність терапії інсульту може бути підвищеною за допомогою тривалого застосування едаравону, який чинить міопротекторний ефект, поліпшуючи функціональний результат у хронічній фазі (Naritomi et al., 2010).

## Комунікативні розлади

Афазія – це набутий змішаний розлад мовлення, який характеризується втратою здатності говорити та/або розуміти мову і спостерігається при збереженні інших когнітивних здібностей без змін або супроводжується когнітивною дисфункцією. Афазія впливає на можливість спілкування, спосіб життя, особистість пацієнта та ефективність реабілітаційного процесу загалом (МОЗ, 2012).

Продовження на наст. стор.

## Початок на попередній стор.

Постінсультна афазія є одним із найбільш руйнівних когнітивних порушень після інсульту. Як відомо, афазія зустрічається у 15-42% пацієнтів із гострим інсультом (Kadojic et al., 2012; Ryglewicz et al., 2000).

Постінсультна афазія асоційована із такими аспектами, як:

- поганий прогноз і летальний результат (Bersano et al., 2009; Di Carlo et al., 2003);
- довше перебування у стаціонарі (Bersano et al., 2009; Guyomard et al., 2009);
- збільшення використання реабілітаційних послуг (Dickey et al., 2010);
- низька якість життя (Bullier et al., 2020);
- підвищення витрат на охорону здоров'я (Ellis et al., 2012).

З метою уточнення терапевтичного підходу за розвитку післяінсультної афазії 2019 р. у 32 медцентрах 16 провінцій/муніципалітетів Китаю було проведено опитування лікарів-кураторів (n=236) із відділень неврології та нейрореабілітації/реабілітації. За результатами, більшість клініцистів використовували комбінацію медикаментозного та немедикаментозного лікування (94,6%); найпоширенішими препаратами були нейрогенератори / церебральні активатори (88,3%) та засоби для терапії деменції (84,7%). Серед останніх частіше застосовували мемантин (50%), донепезил (20%), препарат гінго білоба (10%) і ривастигмін (10%), а з-поміж нейрогенераторів / церебральних активаторів – бутилфталід (50%), едаравон (30%) і німодипін (10%). Вибір конкретного препарату здійснювали на основі даних щодо зменшення проявів афазії (93,9%), положень рекомендацій/консенсусу (88,8%), механізму дії (87,8%), безпеки препарату (81,8%) та умов медичного страхування (50,5%). Немедикаментозне лікування включало заняття з логопедом (95,4%), когнітивний тренінг (82,1%), сімейну терапію (73,0%), голковколювання/прижигання (39,8%), комп'ютерну терапію (31,1%).

Таким чином, опитування показало, що більшість лікарів використовували комбінацію методів фармакологічної та нефармакологічної терапії. Найчастіше призначали бутилфталід, едаравон і мемантин, що ґрунтувалося на результатах наочної клінічної ефективності зазначених ліків. Шість місяців після інсульту розглядали як період спонтанного відновлення мови, тож більшість лікарів пропонували застосування післяінсультної афазії тривалістю  $\geq 6$  місяців (Zhou et al., 2021).

## Розлади ковтання

Розлади ковтання (дисфагія) діагностують у 40% осіб з інсультом. Всі пацієнти із порушенням ковтання тривалістю більш ніж один тиждень мають проходити програму ротоглоткової реабілітації ковтання, яка включає відновлювальні вправи та електростимуляцію для м'язів ротоглотки. Особливу увагу необхідно приділяти корекційній дієті (густота їжі) (МОЗ, 2012).

Натепер бракує даних досліджень щодо впливу едаравону на дисфагію, однак є докази ефективності препарату для поліпшення здатності ковтати у хворих на бічний аміотрофічний склероз (БАС).

У дослідженні III фази MCI186-19 було продемонстровано сприятливий вплив едаравону щодо зменшення втрат фізичних функцій порівняно із плацебо за переглянутою шкалою загальної оцінки функцій при БАС (ALSFRS-R). Тривала терапія едаравоном супроводжувалася значущим відстроченням переходу оцінки 4-3 бали на початковому рівні до  $\leq 2$  для пунктів «ковтання» порівняно із плацебо (у 62,7 і 79,20% пацієнтів відповідно;  $p=0,04$ ) та «приймання їжі» (у 37,3 і 54,7% відповідно;  $p=0,032$ ). Спостерігалось також відстрочення погіршення показників за доменом ALSAQ-40, що відповідає якості щоденного життя / незалежності, прийманню їжі та пиття.

Отже, терапія едаравоном сприяє збереженню значених фізичних функцій та поліпшенню якості життя пацієнтів із БАС (Brooks et al., 2021).

## Когнітивні розлади

Когнітивні порушення та деменція часто спостерігаються після інсульту (впродовж перших 12 місяців). Когнітивні розлади різної тяжкості наявні приблизно

у двох третин пацієнтів, та у третині випадків вони досягають ступеня деменції. Судинна деменція є другим за частотою типом деменції (після хвороби Альцгеймера [ХА]), а поєднання нейродегенеративних та судинних уражень мозку – найпоширеніша причина когнітивних розладів у літніх осіб.

Когнітивна реабілітація має бути спрямована на відновлення або компенсацію втрачених чи знижених когнітивних функцій із метою поліпшення адаптації та відновлення самостійності у більшій частині пацієнтів. Лікування когнітивних порушень здійснюється відповідно до медико-технологічних документів (МОЗ, 2012).

## Нейропротекторна роль едаравону при порушенні пам'яті у пацієнтів із судинною деменцією

Церебральну ішемію визано фактором ризику розвитку судинної деменції, який значно корелює зі збільшенням продукції вільних радикалів. Зростання концентрації малонового діальдегіду спостерігалось у зразках крові пацієнтів із судинною деменцією порівняно з особами групи контролю відповідного віку (Casado, 2018). Крім того, було показано, що рівні маркерів оксидативного пошкодження ДНК, таких як 8-оксо-2'-дезоксигуанозин і 8-оксогуанін, підвищені у спинномозковій рідині та сечі суб'єктів із судинною деменцією (Gackowski et al., 2008).

Отже, дані порівняльних досліджень, в межах яких визначають вміст маркерів оксидативного стресу та низки ферментних і неферментних антиоксидантів, вказують на критичну роль активних форм кисню у патології судинної деменції. Саме тому блокування оксидативного стресу може бути потенційно корисним для пацієнтів із судинною деменцією.

Едаравон вперше був використаний як поглинач вільних радикалів, і у клінічних умовах спостерігався його нейропротекторний вплив при ішемічному інсульті (Yoshida et al., 2006). У багатьох дослідженнях було продемонстровано, що препарат:

- зменшує оксидативний стрес (Zhang et al., 2005);
- забезпечує захист NVU (Xi et al., 2007; Lee et al., 2010);
- сприяє зменшенню активації мікроглії після ішемічного стресу (Banno et al., 2005).

Додатково було висунуте припущення, що едаравон може деактивувати гідроксильні радикали і пероксинітрид та чинити пригнічувальну дію на водо-/ліпідорозчинні пероксильні радикали (Watanabe et al., 1994). Тобто цій сполуці, як і водо-/ліпідорозчинним вітамін-антиоксидантам, притаманний широкий спектр антиоксидантних ефектів щодо активних форм кисню (Xi et al., 2007).

В іншому дослідженні було виявлено антиоксидантну та протизапальну дію едаравону при післяопераційній когнітивній дисфункції, спричиненій хірургічним втручанням та введенням ліпополісахаридів (Wang et al., 2016). Своєю чергою за даними X. Li et al. (2017), тривале лікування едаравоном сприяло відновленню активності супероксиддисмутази і зниженню рівнів малонового діальдегіду, лактатдегідрогенази й вільних форм кисню у шурів із судинною деменцією. Ці висновки додатково підтвердили особливу нейропротекторну роль едаравону при церебральній ішемії та пов'язаних із нею розладах, спричинених дефіцитом пам'яті. Однак церебральна перфузія після лікування едаравоном не відновилася; це може вказувати на те, що сприятливий ефект препарату полягає у прямій дії на гіпокампи.

Синапси та втрата синаптичних білків відіграють важливу роль у деменціях альцгеймерівського типу, а також тих, що не асоційовані з ХА, які виникають незалежно від утворення бляшок  $\beta$ -амілоїду ( $\beta$ ). Повідомлялося про значне зниження рівня пресинаптичних білків (зокрема SNAP-25) у скроневої корі пацієнтів із судинною деменцією (Sinclair et al., 2015). У дослідженні X. Li et al. (2017) встановлено, що вміст NR2A/B, PSD95, PSD93 і фосфорильованого CREB було знижено у шурів із судинною деменцією, що свідчить про втрату цих синаптичних білків.

Відомо, що NMDA-рецептори є домінуючими постсинаптичними глутаматними рецепторами, які опосередковують синаптичну пластичність, а PSD93 і PSD95 – ключові компоненти постсинаптичної мембрани. Вважається, що фосфорильовання pAb-білка, що зв'язує елемент відповіді cAMP (p-CREB) на Ser133, має вирішальне значення для процесу пам'яті. Як було показано, едаравон збільшує

активність Akt, який своєю чергою здатний підвищити рівень фосфорильовання CREB на сайті Ser133 (Altarejos et al., 2011). Саме тому активація Akt може відігравати важливу роль у захисті синаптичних білків. Тож «порятуюнок» цих синаптичних білків шляхом лікування едаравоном може приводити до збереження синаптичної функції у шурів із судинною деменцією і полегшення дефіциту пам'яті.

Таким чином, наведені дані свідчать, що лікування едаравоном сприяє зменшенню порушень пам'яті, пригнічує оксидативний стрес і відновлює вміст синаптичних білків.

К.Н. Alzoubi et al. (2019) досліджували захисну дію едаравону на порушення пам'яті, спричинене хронічним недосипанням. Як відомо, сон відіграє важливу роль у підтриманні нормального функціонування організму, тоді як нестача сну негативно впливає на когнітивну сферу.

Когнітивні дефекти, головним чином порушення пам'яті внаслідок недосипання, були пов'язані з підвищенням рівня оксидативного стресу, зокрема у гіпокампі. Едаравон є потужним поглиначем вільних радикалів з антиоксидантною дією. Здатність едаравону запобігати розвитку когнітивних порушень, спричинених нестачею сну, було перевірено на щурах із депривацією сну. Препарат вводили внутрішньочеревинно протягом чотирьох тижнів.

Для оцінювання ефективності едаравону щодо запобігання порушенню пам'яті, спричиненому позбавленням сну, застосовували тестування когнітивних функцій. Додатково було досліджено роль антиоксидантних біомаркерів – активність глутатіонпероксидази і каталази, вміст глутатіону (GSH), окисненого глутатіону (GSSG) та співвідношення GSH/GSSG. Результати показали, що нестача сну погіршує як короткочасну, так і довготривалу пам'ять, а введення едаравону запобігає цим наслідкам. Окрім того, терапія едаравоном сприяла зменшенню співвідношення GSH/GSSG і нормалізації рівня GSSG.

Отже, було продемонстровано захисний ефект едаравону стосовно когнітивних функцій при депривації сну, зумовлений його здатністю нормалізувати механізми, що пов'язані з оксидантним балансом (Alzoubi et al., 2019). Оскільки перебіг депресії часто супроводжується порушеннями сну, терапія едаравоном потенційно може сприяти поліпшенню когнітивних функцій у таких пацієнтів.

ХА є одним із найбільш руйнівних захворювань, які вражають літніх осіб. Накопичення  $\beta$  і подальші патологічні явища, як-от оксидативний стрес, відіграють вирішальну роль у патогенезі захворювання. Натепер не існує ефективного препарату чи терапії для запобігання або припинення прогресування когнітивних дисфункцій при ХА через складні механізми її розвитку. Уроки невдалих клінічних випробувань свідчать, що для зупинки прогресування ХА необхідно орієнтуватися на кілька ключових шляхів патогенезу захворювання.

Sh.-Sh. Jiao et al. (2015) продемонстрували, що поглинач вільних радикалів едаравон, який застосовується для лікування гострого ішемічного інсульту, має також потужну здатність пригнічувати агрегацію  $\beta$  та послаблювати індуковане  $\beta$  окиснення. При внутрішньочеревинному введенні мишам лінії APP<sup>swe</sup>/PS1 як до, так після початку депонування  $\beta$  препарат сприяв істотному зниженню інтенсивності цього процесу, зменшенню наслідків оксидативного стресу, послабленню подальших проявів патології (як-от гіперфосфорильовання  $\tau$ -білка, активація глії, нейрозапалення, загибель нейронів, синаптична дисфункція) та коменсації поведінкового дефіциту. Пероральне введення едаравону також зменшувало прояви ХА-подібних патологій та дефіцит пам'яті у мишей.

Відповідно, науковці дійшли висновку, що едаравон є перспективним терапевтичним агентом для лікування ХА, оскільки впливає на кілька ключових шляхів патогенезу цього захворювання (Jiao et al., 2015).

## Застосування едаравону для зменшення тяжкості депресії в пацієнтів із симптоматичним внутрішньочерепним стенозом у постінсультному періоді

Депресія виявляється у 33% пацієнтів після перенесеного інсульту. Предикторами післяінсультної депресії у процесі реабілітації є погіршення фізичного дефіциту, когнітивні порушення і зростання тяжкості інсульту.

Корекція емоційних і тривожних розладів позитивно впливає на подальший процес реабілітації (МОЗ, 2012).

Метою дослідження Z. Kong et al. (2020) було вивчення впливу едаравону на зменшення проявів депресії в осіб із симптомами внутрішньочерепного стенозу артерій, які отримували традиційне або експериментальне лікування (традиційну терапію + внутрішньовенну інфузію едаравону по 30 мг двічі на день 14 днів).

Неврологічне функціональне відновлення визначали за показниками модифікованої шкали Ренкіна (mRS) та шкали тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS). Для оцінки загальних психологічних змін використовували контрольний список симптомів (SCL-90), частоти постінсультної депресії – шкалу Гамільтона (HAM-D).

На початку дослідження не було суттєвої клінічної різниці між експериментальною та контрольною групами за балами mRS (3,7±0,3 і 3,6±0,2 відповідно;  $p=0,067$ ) та NIHSS (15,9±2,5 і 15,6±2,2 відповідно;  $p=0,089$ ).

Після лікування спостерігалось значне відновлення неврологічної функції в обох групах; однак бали неврологічних функцій в експериментальній групі вірогідно відрізнялися від таких у контрольній: за mRS (2,0±0,2 і 2,8±0,3 відповідно;  $p=0,003$ ) та NIHSS (9,6±1,5 і 12,2±2,6 відповідно;  $p=0,005$ ). Показники згідно з SCL-90 в експериментальній та контрольній групах на вихідному рівні значущо не відрізнялися (79,92±11,23 і 80,90±10,92 бала відповідно,  $p>0,05$ ). Своєю чергою наприкінці дослідження спостерігалися значущі відмінності на користь експериментальної групи (67,68±10,12 і 68,92±9,68 бала відповідно,  $p<0,05$ ).

Для подальшого вивчення впливу двох методів лікування на психологічні зміни у пацієнтів за шкалою депресії HAM-D визначали частоту легкої, помірної та тяжкої депресії в експериментальній і контрольній групах, яка становила 32,14; 26,79; 17,86% та 35,71; 23,22; 16,07% відповідно ( $p>0,05$  для всіх значень). Після лікування мали місце достовірні відмінності щодо частоти депресії зі зменшенням її виразності в експериментальній групі порівняно з контрольною: 46,43; 23,21; 5,36% та 30,95; 33,33; 7,14% відповідно ( $p<0,05$  для всіх значень).

Таким чином, терапія едаравоном сприяла значущому поліпшенню показників за mRS, NIHSS, SCL-90 і HAM-D порівняно із групою контролю. В експериментальній групі після лікування значно знизилась частота й тяжкість постінсультних депресій. Окрім того, едаравон суттєво поліпшував клінічну ефективність імплантації стенту при терапії стенозу внутрішньочерепної артерії (Kong et al., 2020).

### Профілактика інсульту

#### Хвороба дрібних судин: мультимодальний вплив на ланки патогенезу

Церебральна хвороба дрібних судин (ХДС) – це термін, який об'єднує патологічні процеси впливу на паренхімальний кровообіг мозку (переважно в артеріолах, капілярах і венулах) (Bullmore, Sporns, 2012). ХДС значно і хронічно погіршує здатність церебральних судин задовольняти потреби нервових структур у забезпеченні кров'ю та поживними речовинами.

У малих артеріолах ХДС проявляється у вигляді виразної дисфункції м'язів судинної оболонки, ліпогіалінозу, ремоделювання судинної стінки та відкладання фіброзного матеріалу, потовщення базальної мембрани й розширення перисудинних просторів. Додатково можуть мати місце порушення ГЕБ, що призводить до набряку, та венозний колагеноз (Taheri et al., 2011; Moody et al., 1995).

Слід зазначити, що описані зміни мікроеваскулярної системи головного мозку спричиняють зниження церебральної перфузії, хронічну гіпоперфузію та втрату адаптивних реакцій (авторегуляції та нервово-судинного зв'язку). В результаті здатність адекватно забезпечувати мозок необхідними поживними речовинами значно порушується, що призводить до розвитку інсульту (20–30% усіх випадків), ушкодження мозку, зниження когнітивних здібностей і деменції (близько 45% випадків) (Pantoni, 2010; Gorelick et al., 2011).

J.M. Wardlaw et al. (2013) детально описали зміни, які відбуваються в мозку під час спорадичної ХДС: лакунарні інфаркти / крововиливи, гіперінтенсивність

білої речовини, розширення периваскулярних просторів та атрофію мозку.

Церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА) – поширена форма церебральної ХДС, що характеризується відкладенням А $\beta$  у стінках церебральних лептоменінгеальних і паренхіматозних артерій та артеріол. ЦАА є частою знахідкою при розтині літніх осіб (10–30%) та хворих на деменцію (50–80%), а також нерідко визнається причиною геморагічного інсульту, когнітивних порушень і деменції (Jellinger, Attems, 2010; Gorelick et al., 2011). Крім того, ЦАА пов'язана з високою поширеністю гіперінтенсивності білої речовини і кіркових мікроінфарктів, які, ймовірно, мають ішемічне походження (van Hoesen et al., 2005; De Reuck et al., 2011).

Незважаючи на те, що ХДС чинить руйнівний вплив на мозок, конкретні фармакологічні стратегії для профілактики або лікування церебральної ХДС на сьогодні відсутні. Первинна і вторинна профілактика є найдоступнішою можливістю. У цьому ракурсі переваги зниження артеріального тиску за допомогою антигіпертензивних засобів очевидні для зменшення ймовірності інсульту. Дійсно, у дослідженні SHEP контроль артеріального тиску гіпотензивними засобами сприяв зниженню частоти як геморагічного, так і ішемічного інсультів, включно з лакунарними (Perry et al., 2000). До того ж антигіпертензивна терапія корисна для вторинної профілактики підкіркових інсультів у пацієнтів із лакунарним інфарктом та знижує ризик внутрішньочерепного крововиливу (Benavente et al., 2013).

Потенційні профілактичні та лікувальні стратегії артеріопатії при ХДС можуть включати такі, що націлені на ендотелій великих/дрібних судин головного мозку та ГЕБ (Bath, Wardlaw, 2015; Poggese et al., 2015).

Контроль судинних факторів ризику (таких як гіпертонія, гіперхолестеринемія, цукровий діабет) є важливою первинною та вторинною профілактичною стратегією для церебральної ХДС. Було показано, що три з найефективніших класів лікарських засобів для зменшення судинних факторів ризику пригнічують НАДФН-оксидазу, що потенційно знижує оксидативний стрес. До них належать інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II 1-го типу і статини. Як встановлено, ангіотензин II підвищує активність НАДФН-оксидази. Інгібітори АПФ гальмують процес перетворення ангіотензину I в ангіотензин II, тоді як антагоністи рецепторів ангіотензину блокують опосередковані рецепторні ефекти ангіотензину II. Таким чином, обидва терапевтичні підходи, ймовірно, сприяють зниженню рівня вільних форм кисню в умовах оксидативного стресу, запобігаючи активації НАДФН-оксидази ангіотензином II.

Статини переважно використовують для зменшення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності. До того ж добре відомо, що вони чинять прямий захисний вплив на судини шляхом поліпшення біодоступності NO та отже – ендотеліальної функції (Tanaka et al., 2007; Pretnar-Oblak et al., 2008; Tong et al., 2009).

Посилення метаболізації супероксидного радикалу ферментом супероксиддисмутазою може бути ефективним способом зупинки пошкодження судин активними формами кисню. Було показано терапевтичну користь ебселену (міметик глутатіонпероксидази, поглинач оксиданту пероксинітрид й інгібітор оксидази НАДФН) та едаравону (поглинач O $_2$ ) для лікування інсульту (Allen, Bayraktutan, 2009).

Невелике клінічне дослідження показало, що додавання до терапії вітаміну Е зменшує ризик розвитку уражень білої речовини (Gopalan et al., 2014). Крім того, було продемонстровано, що приймання природних антиоксидантів – вітаміну Е і L-карнітину – корисне при когнітивних порушеннях, виявлених у моделях гризунів із ХДС (Murad et al., 2014; Ueno et al., 2015). Визнається, що надфізіологічні концентрації вітамінів С і Е необхідні для конкурування з реакцією супероксидного радикалу і NO (Drummond et al., 2011; De Silva et al., 2016).

#### Едаравон як універсальний засіб протекції та реабілітації

Як було зазначено, едаравон застосовується у Китаї для лікування післяінсультної афазії, чинить міопротекторні ефекти, при тривалішому застосуванні – поліпшує

локомоторні функції, сприяє зниженню рівня постінсультної депресії, діє як нейропротектор у пацієнтів із судинною деменцією в постінсультному періоді тощо.

Едаравону притаманна ендотеліопротекторна дія, що сприяє зменшенню мікроциркуляторних ушкоджень і запобігає посиленню ішемії. Вона реалізується через такі механізми:

1. Послаблення експресії запальних цитокінів і хемокінів, зокрема фактора некрозу пухлини  $\alpha$  та інтерлейкіну 6 (Kono et al., 2003).

2. Зменшення активності металопротеїназ та ушкоджувальної дії вільних радикалів (Watanabe et al., 2008; Sheng et al., 2015).

3. Гальмування перекисного окиснення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних і ліпідних пероксильних радикалів, які ініціюють утворення ланцюга (Watanabe et al., 2018).

4. Зменшення адгезії клітин (нейтрофілів, фібробластів) на ендотелії (Li et al., 2015).

5. Запобігання агрегації тромбоцитів (Sheng et al., 2015).

До того ж едаравон чинить нейротрофічний ефект – його введення експресує фактор росту нервів, що відіграє істотну роль у зростанні та виживанні нейронів (Yoshida et al., 2011). Терапія едаравоном також сприяє активації ферментів SOD, каталази, глутатіонпероксидази, забезпечує вищий рівень ендогенного антиоксидантного захисту мозку, зменшує пошкодження та апоптоз нейронів, покращує неврологічні результати (Мороз і співавт., 2021; Alzoubi et al., 2019; Zhou et al., 2021; Brooks et al., 2021; Chen et al., 2020). Едаравон пригнічує оксидативну модифікацію ліпопротеїнів низької щільності, які займають важливе місце в адгезії моноцитів до клітин ендотелію на ранніх стадіях розвитку атеросклерозу, шляхом пригнічення експресії хемокіну MCP-1 та молекул адгезії VCAM-1/ICAM-1, тобто негативно регулює ендотеліальне запалення (Li et al., 2015).

Едаравон чинить нейропротекторну дію, пригнічуючи пошкодження ендотелію та нейронів в умовах ішемії мозку. Він сприяє збільшенню вмісту ендотеліальної NO-синтази (корисної для порятунку від ішемічного інсульту) та знижує рівень нейрональної/індуцибельної NO-синтази (що є шкідливими). Постреперфузійний набряк мозку та геморагія, спричинені тромболітичною терапією, можуть бути зменшені шляхом попереднього лікування едаравоном. Підвищена продукція супероксиду й NO в мозку після реперфузії та супутній сплеск продукції вільних радикалів кисню зі збільшенням вмісту NO під час рециркуляції зумовлюють утворення пероксинітриду – суперпотужного радикала. Едаравон, який пригнічує окиснення та посилює синтез NO внаслідок збільшення експресії ендотеліальної NO-синтази, сприяє збереженню мозкового кровотоку без утворення пероксинітридів під час реперфузії (Yoshida et al., 2011).

Клінічний досвід застосування едаравону свідчить, що цей препарат має широке терапевтичне часове вікно. Комбіноване лікування (тромболітик + едаравон) запобігає розвитку набряку мозку, зменшує смертність від інсульту та поліпшує відновлення після неврологічного дефіциту в пацієнтів з інсультом. Едаравон може бути розглянутий для застосування в ранньому періоді реабілітації (через три місяці після події) 14-денним курсом по 30 мг двічі на добу.

Окрім того, завдяки плейотропним механізмам дії едаравон чинить протекторний ефект на нейроваскулярну одиницю. Експериментальні дані свідчать, що препарат значно зменшував спричинену оксидативним стресом загибель як нейронів, так і астроцитів (Lee et al., 2010). Додаткова терапія едаравоном при інсульті знижувала наслідки оксидативного пошкодження внаслідок дії тканинного активатора плазміногену, захищаючи зовнішні шари ГЕБ (*in vivo*) та міжклітинні з'єднання (*in vitro*) (Lukic-Panin et al., 2010).

Потужну нейропротекторну дію едаравону в умовах ішемії головного мозку було підтверджено методами нейровізуалізації *in vivo* та *ex vivo*, які продемонстрували зменшення об'ємів інфаркту мозку, пригнічення апоптотичних/автофагічних механізмів та захист нейроваскулярної одиниці (Liu et al., 2011).

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 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. **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

