

Застосування поглинача вільних кисневих радикалів едаравону у хворих на геморагічний інсульт

О.А. Галушко

Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Поглинач вільних кисневих радикалів едаравон сприяє зменшенню зони ішемічного ушкодження й істотному поліпшенню віддалених наслідків інсульту, а тому широко використовується в лікуванні ішемічного інсульту. Проте роль едаравону в лікуванні хворих на геморагічний інсульт досі не з'ясована.

МЕТА. Дослідити можливість та ефективність застосування поглинача вільних кисневих радикалів едаравону в комплексі терапії у хворих на гострий геморагічний інсульт.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Було проведено пошук досліджень і систематичних оглядів за ключовими словами «гострий інсульт», «внутрішньомозковий крововилив», «субарахноїдальний крововилив», «геморагічна трансформація», «едаравон» у базі даних Google Scholar, опублікованих за період із 2003 по 2020 рік.

РЕЗУЛЬТАТИ. Застосування едаравону в пацієнтів із внутрішньомозковими геморагіями супроводжувалося підвищенням протизапальних і зниженням прозапальних пептидів, активацією антиапоптозних механізмів, нівелюванням перекисного окислення ліпідів й окислювальної травми, зменшенням проникності гематоенцефалічного бар'єра та вираженості набряку головного мозку.

ВИСНОВКИ. Основні ефекти едаравону сприяли зменшенню неврологічного дефіциту, прискоренню швидкості відновлення неврологічних порушень і покращенню функціональних результатів лікування. Отже, введення едаравону у хворих на геморагічний інсульт виявилось достовірно ефективним і безпечним.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий інсульт, внутрішньомозковий крововилив, субарахноїдальний крововилив, едаравон.

Application of a free radical scavenger edaravone in patients with hemorrhagic stroke

O.A. Halushko

PL Shupyk named National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. The free radical scavenger edaravone helps to reduce the area of ischemic injury and improve the long-term effects of stroke, and is therefore widely used in the treatment of ischemic stroke. However, the role of edaravone in the treatment of hemorrhagic stroke patients has not yet been clarified.

OBJECTIVE. To investigate the feasibility and effectiveness of the use of the free radical scavenger edaravone in the treatment of patients with acute hemorrhagic stroke.

MATERIALS AND METHODS. A search was conducted for studies and systematic reviews for the keywords “acute stroke”, “intracerebral hemorrhage”, “subarachnoid hemorrhage”, “hemorrhagic transformation”, “edaravone” in the Google Scholar database published between 2003 and 2020.

RESULTS. The use of edaravone in patients with intracerebral hemorrhage was accompanied by activation of anti-inflammatory and reduction of pro-inflammatory peptides, activation of anti-apoptotic mechanisms, reduction of lipid peroxidation and oxidative trauma, reduction of permeability of the hematocenosus.

CONCLUSIONS. The main effects of edaravone have been to reduce neurological deficits, accelerate the rate of recovery of neurological disorders, and improve functional outcomes. Thus, the introduction of edaravone in patients with hemorrhagic stroke has proven to be reliably effective and safe.

KEY WORDS: acute stroke, intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, edaravone.

Применение поглотителя свободных кислородных радикалов эдаравона у больных геморрагическим инсультом

А.А. Галушко

Национальный университет здравоохранения имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Поглотитель свободных кислородных радикалов эдаравон способствует уменьшению зоны ишемического повреждения и улучшению отдаленных последствий инсульта, а потому широко используется в лечении ишемического инсульта. Однако роль эдаравона в лечении больных геморрагическим инсультом до сих пор не выяснена.

ЦЕЛЬ. Исследовать возможность и эффективность применения поглотителя свободных кислородных радикалов эдаравона в комплексе терапии у больных острым геморрагическим инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Был проведен поиск исследований и систематических обзоров по ключевым словам «острый инсульт», «внутричерепное кровоизлияние», «субарахноидальное кровоизлияние», «геморрагическая трансформация», «эдаравон» в базе данных Google Scholar, опубликованных за период с 2003 по 2020 год.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Применение эдаравона у пациентов с внутричерепными геморрагиями сопровождалось повышением противовоспалительных и снижением провоспалительных пептидов, активацией антиапоптозных механизмов, снижением перекисного окисления липидов и окислительной травмы, уменьшением проницаемости гематоэнцефалического барьера и выраженности отека головного мозга.

ВЫВОДЫ. Основные эффекты эдаравона способствовали уменьшению неврологического дефицита, ускорению скорости восстановления неврологических нарушений и улучшению функциональных результатов лечения. Таким образом, введение эдаравона у больных геморрагическим инсультом оказалось достоверно эффективным и безопасным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый инсульт, внутричерепное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, эдаравон.

Вступ. Гострий інсульт є другою за поширеністю причиною смерті після ішемічної хвороби серця й основною причиною інвалідності у світі. В Україні, згідно з офіційною статистикою, щороку стається близько 100 тис. інсультів (понад третина з них – у людей працездатного віку), 30-40 % хворих на інсульт помирають упродовж перших 30 днів і до 50 % – упродовж 1 року від початку захворювання, 20-40 % хворих, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності), й лише близько 10 % повертаються до повноцінного життя [1, 2].

Нині триває пошук методу інтенсивної терапії гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), який зменшував би пошкодження, запобігав смерті нейронів на клітинному та молекулярному рівнях і сприяв відновленню клітин мозку після гострого ушкодження, ішемії чи реперфузії та який можна було би застосовувати в усіх хворих у гострому періоді будь-якого ГПМК. Такою терапією може бути медикаментозна нейропротекція [3].

Концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування. Зокрема, в експерименті при гострому ішемічному інсульті (ГІ) досліджено понад 1000 речовин, і в багатьох випадках результати були дуже обнадійливі. Проте наразі жодна з цих речовин не продемонструвала беззаперечної ефективності (тобто здатності істотно поліпшувати клінічно значущі результати лікування) в контрольованих клінічних випробуваннях при ГІ [4]. Понад 70 препаратів із нейропротективною дією апробовано в III фазі рандомізованих

контрольованих клінічних досліджень, але їх ефективність вважають недостатньо переконливою [5].

У 2018 році на український ринок вийшов новий неврологічний препарат групи нейропротекторів – Ксаврон. Діючою речовиною цього розчину є едаравон. Що відомо про цей новий для України лікарський засіб? Едаравон (відомий в Японії під назвою Радікат®) розроблений і виведений на японський ринок компанією Mitsubishi Tanabe Pharma 2001 року. Відтоді препарат успішно призначається в Японії для лікування ГІ, багато років входить до японського національного протоколу лікування ГІ (рівень рекомендацій В) [6]. Варто зауважити, що Японія належить до числа країн з одним із найнижчих показників смертності від інсульту.

Едаравон є низькомолекулярним антиоксидантним засобом, який серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами [7]. Вільні радикали є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією. Вони спричиняють перекисне окиснення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку [8]. Завдяки своїй амфільності (від давньогрец. αμφίς – обоє, φίλῆα – любов, дружба) едаравон поглинає як жироз-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон. Отже, він пригнічує окиснення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних

радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, які підтримують цей ланцюг [7].

Завдяки такому механізму дії едаравон сприяє зменшенню зони ішемічного ушкодження й істотному поліпшенню віддалених наслідків інсульту при застосуванні в ранні терміни й у зв'язку з цим претендує на роль емпіричної терапії для зазначеної категорії пацієнтів [8]. У гострій стадії ішемічного інфаркту головного мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, як-от набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. Саме так Ксаврон гальмує ранній і пізній етапи ішемічного процесу та запобігає реперфузійному ушкодженню при ПІ [7].

На сьогодні в багатьох клінічних дослідженнях показано ефективність і безпечність едаравону в лікуванні ішемічного інсульту [9-13]. Проте перед практичними лікарями постає запитання: чи можна застосовувати едаравон (Ксаврон) при інших видах ГПМК, зокрема при геморагічному інсульті? Спроба дати відповідь зумовила необхідність проведення цього випробування.

Мета дослідження – дослідити можливість та ефективність застосування поглиначів вільних кисневих радикалів едаравону в комплексі терапії у хворих на гострий геморагічний інсульт.

Матеріали та методи. Було проведено пошук досліджень і систематичних оглядів за ключовими словами «гострий інсульт», «внутрішньомозковий крововилив», «субарахноїдальний крововилив», «геморагічна трансформація», «едаравон» у базі даних Google Scholar, опублікованих за період із 2003 по 2020 рік. Для аналізу відібрано публікації, в яких був доступний повний текст дослідження чи розгорнуте резюме англійською мовою.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження представлені за трьома основними видами гострих геморагічних порушень мозкового кровообігу – внутрішньомозковий крововилив (ВМК), субарахноїдальний крововилив (САК) і геморагічний інфаркт (геморагічна трансформація ішемічного інсульту).

Внутрішньомозковий крововилив

ВМК спричиняє значну захворюваність і смертність. Прогноз для хворих є несприятливим. На думку J. Yang і співавторів (2011), едаравон може бути безпечним та ефективним засобом для зменшення ризику ранньої смерті й покращення довгострокових функціональних результатів у людей, які вижили [14]. З метою оцінки безпечності й ефективності едаравону при гострому ВМК автори провели пошук рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких едаравон порівнювали з плацебо або едаравон у комплексі з рутинним лікуванням порівнювали лише з рутинним лікуванням у пацієнтів із гострим ВМК. Після поєднання даних усіх досліджень було відзначено, що лікування едаравоном до кінця запланованого лікування збільшило швидкість поліпшення неврологічних порушень (відносний ризик 1,48; 95 % довірчий інтервал 1,29-1,69). Зафіксовані побічні явища з едаравоном були легкими, але суттєвої різниці в несприятливому ефекті між двома

групами виявлено не було (відносний ризик 2,09; 95 % довірчий інтервал 0,71-6,19), а отже, необхідні додаткові високоякісні РКД [14].

Z. Chen і співавтори (2014) дослідили, чи може системний едаравон пом'якшити ушкодження мозку після внутрішньошлуночкового крововиливу (ВШК) на експериментальній моделі щурів. Було встановлено, що внутрішньошлуночкова ін'єкція аутологічної цільної крові призводила до гострого набряку мозку, підвищення рівня малондіальдегіду та зниження активності ферменту супероксиддисмутази. Негайне лікування едаравоном після ВШК зменшувало індукований ВШК набряк мозку та підвищене перекисне окислення ліпідів. Крім того, повторне лікування едаравоном (негайно, через 24 та 48 годин після ВШК) покращило спричинене ВШК ушкодження пам'яті та здатності до навчання. Отримані ефекти свідчать про те, що едаравон може бути потенційним терапевтичним засобом у лікуванні ВШК, особливо в пацієнтів із ВМК із розширенням шлуночків [15].

ВМК є однією з провідних причин інвалідності та смертності в дорослих, який не має ефективних методів терапії. В одному з нещодавніх досліджень Н. Міао та співавтори (2020) вирішили з'ясувати, чи надає едаравон нейрозахист після ВМК у щурів, і дослідити можливі механізми [16]. ВМК індукували в праві базальні ганглії щурів Sprague-Dawley шляхом стереотактичної ін'єкції 200 мкл аутологічної крові. Едаравон (3 мг/кг) або плацебо (сольовий розчин) вводили внутрішньовенно. У результаті едаравон значно зменшував набряк мозку та неврологічний дефіцит у щурів після ВМК. Отож едаравон виявив нейропротективні ефекти після ВМК; це сприяло новій аргументації на користь клінічного застосування едаравону після ВМК [16].

В іншому дослідженні [17] для створення експериментальної моделі ВМК пентобарбітал-анестетизовані самці щурів Sprague-Dawley отримали інфузію по 100 мкл аутологічної цільної крові в праві базальні ганглії. Системне введення едаравону негайно чи через 2 години після ВМК зменшило вміст води в мозку через 24 години після ВМК порівняно з плацебо ($p < 0,05$). Лікування едаравоном негайно чи через 2 години після ВМК також покращувало неврологічний дефіцит ($p < 0,05$). Отже, едаравон послаблює індукований ВМК набряк мозку, неврологічний дефіцит й окислювальну травму. Ці результати свідчать про те, що едаравон є потенційним терапевтичним засобом у разі ВМК.

Відомо, що окислювальне пошкодження, спричинене реактивними видами кисню, відіграє важливу роль у прогресуванні вторинної травми мозку, зумовленої ВМК. Попередні дослідження продемонстрували, що едаравон, який поглинає вільні радикали, може запобігти травмуванню нейронів і набряку мозку після ВМК. Однак вплив едаравону на церебральний метаболізм на ранніх стадіях після ВМК та основні механізми не вивчений повністю. У дослідженні Н. Shang і співавторів (2015) після моделювання ВМК щури, котрі отримували едаравон, показали значне поліпшення в тестах передньої кінцівки порівняно з тими, котрі отримували плацебо. Ба більше, вміст води в мозку групи, що отримувала едаравон, був значно знижений порівняно з учасниками групи плацебо на 3-й день після ВМК [18]. Аналіз КТ-зображень показав, що обсяги пошкоджених

кров'ю тканин були значно меншими в групі едаравону порівняно з контрольною. Через 3 дні після ВМК виявили, що кількість апоптотичних клітин у перигематомальній ділянці шурів, які отримували едаравон, зменшилася порівняно з групою носіїв. Це дослідження продемонструвало, що едаравон має поглинальні властивості, котрі зменшують неврологічний дефіцит і набряк мозку в ранньому періоді після ВМК. Окрім того, едаравон може покращити мозковий обмін навколо гематоми за рахунок послаблення смерті апоптотичних клітин після ВМК [18].

Важливі результати надав метааналіз даних РКД «Едаравон при гострому інсульті», що був проведений J. Yang і співавторами (2015). Метою дослідження було оцінити ефективність едаравону при гострому інсульті, включаючи ішемічний інсульт і ВМК. Після ретельного вивчення РКД за допомогою систематичного огляду відповідно до кокранівських методів було констатовано, що едаравон може значно знизити рівень смертності чи тривалості втрати працездатності при ГІ (p=0,007). Крім того, едаравон може покращити короточасне неврологічне порушення при ГІ (p<0,00001) та ВМК (p<0,00001). Автори кокранівського огляду дійшли висновку: едаравон корисний для поліпшення неврологічних порушень унаслідок ГІ та ВМК [19].

Y. Zhang і співавтори (2016) досліджували нейропротективні ефекти стереотаксичного введення едаравону в паренхіму мозку. ВМК було встановлено на моделях шурів шляхом вливання колагенази в хвостаті ядро. Унаслідок стереотаксичного введення едаравону набряк головного мозку та проникність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) були різко знижені (p<0,05); рівень інтерлейкінів (ІЛ) 4 та 10 збільшився, але вміст ІЛ-1β та фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α) значно знизився; апоптоз нейронів і експресія каспази-3 помітно зменшилися (p<0,05) [20]. Отже, едаравон, уведений стереотаксично, помітно покращив неврологічний дефіцит у моделях шурів за допомогою протизапальних та антиапоптотичних механізмів [20].

Для виявлення деяких механізмів дії едаравону F. Zhao та співавтори (2014) вивчили вплив едаравону на експресію матричної металопротеїнази-9 (ММП-9) після мозкових крововиливів і проаналізували взаємозв'язок між цією експресією та неврологічним дефіцитом. Загалом 160 пацієнтів із крововиливом у базальні ганглії були порівну розподілені на групу лікування та контрольну групу. Комбінація малоінвазивної евакуації гематоми та введення едаравону ефективно лікувала мозкові крововиливи шляхом прямого зниження рівня сироватки ММП-9 [21].

F. Zhou та співавтори (2009) оцінювали ефекти застосування едаравону в мишей при лікуванні експериментального ВМК. Мишам групи едаравону вводили едаравон через 30 хвилин, 24 та 48 годин після індукції ВМК. Виявилось, що едаравон зменшував утворення набряку головного мозку, спричиненого ВМК, ослаблював загибель клітин і покращував функціональний результат лікування в мишей [22].

Y. Zhu та співавтори (2015) оцінили гострі нейропротективні ефекти комбінованої терапії з фармакологічно індукованою гіпотермією й едаравоном у щурячій моделі ВМК. Едаравон вводили в дозі 10 мг/кг, гіпотермія була індукована ін'єкцією агоніста нейротензинових рецепторів II покоління NPI-201 через 1, 4 та 7 годин після ВМК. Комбінована терапія була значно потужнішою для зниження

набряку мозку, проникності ГЕБ, експресії ММП-9 і цитокінів запалення (ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-6 і ФНП-α), зумовлених ВМК. Отже, поєднання фармакологічно спричиненої гіпотермії й едаравону забезпечує посилення їхніх відповідних нейропротективних ефектів [23].

Нарешті, в нещодавньому дослідженні M. Zheng і співавтори (2020) показали, що едаравон входить до стандартної програми лікування як ГІ, так і ВМК на рівні з такими визнаними засобами, як аспірин і статини [24].

Субарахноїдальний крововилив

Церебральний вазоспазм (ЦВС) відомий як головне ускладнення у хворих на САК, що формує рівень захворюваності та смертності. Оскільки ЦВС зазвичай розвивається з 4-го по 14-й день після початку САК, пацієнти потребують терапії препаратами для запобігання ЦВС після хірургічного лікування джерела крововиливу, переважно розриву внутрішньочерепної аневризми. Вважається, що розвиток ЦВС ініціюється тривалим скороченням непосмугованих м'язів, а подальша гіперперфузія та цитотоксичні реакції спричиняють церебральну ішемію. Вчені обговорюють сучасні корисні препарати проти ЦВС у клінічному САК, включаючи едаравон [25].

У дослідженні A. Munakata та співавторів (2009) було перевірено гіпотезу, що ЦВС після аневризматичного САК індукується вільними радикалами, котрі виділяються із субарахноїдального згустку, й тому поглинач вільних радикалів едаравон може бути корисним у лікуванні пацієнтів з аневризматичним САК [26]. У дослідженні взяли участь 91 пацієнт з аневризматичним САК, які були рандомізовані в контрольну групу (n=42) та групу, що отримувала едаравон (n=49). Було проаналізовано такі показники: рівень захворюваності на пізній ішемічний неврологічний дефіцит (ПІНД) та інфаркт головного мозку, спричинений вазоспазмом; оцінки за шкалою Глазго через 3 місяці після САК. Захворюваність на ПІНД становила 21 % у контрольній групі та 10 % у групі, що лікувалася едаравоном, але статистично значущої різниці між двома групами не було (p=0,118). У пацієнтів із ПІНД частота інфаркту головного мозку, спричиненого вазоспазмом, становила 66 % у контрольній групі та 0 % у групі, що лікувалася едаравоном (p=0,028), тоді як частота несприятливих результатів, зумовлених вазоспазмом, становила 71 % у контрольній групі та 0 % у групі, що отримувала едаравон (p=0,046). Автори виявили тенденцію до зменшення частоти ПІНД і несприятливого результату, зумовленого ЦВС, у пацієнтів, які отримували едаравон. Дослідники припускають, що едаравон є корисним засобом для лікування аневризматичної САК [26].

Роль вільних радикальних реакцій у ЦВС була продемонстрована A. Munakata та співавторами (2011). Для цього створили дві експериментальні групи САК у кроликів. В одній із них застосовували едаравон (0,6 мг/кг), який вводили у вену центрального вуха двічі на день. Ступінь ЦВС оцінювали шляхом вимірювання діаметра базилярної артерії. У групі лікування САК едаравоном діаметр базилярної артерії становив 0,64±0,06 мм, що було статистично достовірніше, ніж у групі САК, у якій не вводили едаравон (0,50±0,03 мм; p<0,01) [27]. Результати цього дослідження вперше показали, що реакції вільних радикалів можуть відігравати важливу роль у патогенезі ЦВС, а едаравон здатен знижувати вираженість цих реакцій [27].

Вплив едаравону, поглинача вільних радикалів, на експериментальний ЦВС після САК досліджували в моделі подвійного крововиливу в собак. Едаравон вводили або шляхом безперервної внутрішньовенної ін'єкції протягом 7 днів, або шляхом болюсної ін'єкції протягом 7 днів. Зміни діаметра базиллярної артерії оцінювали за допомогою серійної ангіографії [28]. Виявилось, що постійне введення едаравону (1 або 10 мг/кг/год) та болюсне введення едаравону (3 мг/кг кожні 12 годин) істотно послаблювало звуження базиллярної артерії після САК. На думку авторів, ці дані свідчать про те, що едаравон ефективний у профілактиці ЦВС після САК [28].

T. Fumoto та співавтори (2019) дослідили роль окислювального стресу в цілісності мікроциркуляції в патогенезі раннього ушкодження головного мозку після САК. САК індукували в щурів Sprague-Dawley, використовуючи методику ендovasкулярної перфорації. Поглинач вільних радикалів едаравон вводили профілактично внутрішньочеревно. Через 24 години після індукції САК оцінювали ступінь тяжкості САК, неврологічні показники, вміст води в мозку та проникність ГЕБ [29]. Лікування едаравоном значно покращило неврологічний дефіцит, зменшило набряк мозку та порушення ГЕБ. Окрім того, введення едаравону пригнічувало апоптоз мікросудинних ендотеліальних клітин і перицитів, які розвивалися внаслідок САК. Відповідно до інгібування апоптотичних клітин, мікротромбози також інгібувалися введенням едаравону. Автори дійшли висновку, що едаравон є потенційним кандидатом для лікування мікросудинних порушень після САК [29].

Нарешті, в нещодавньому дослідженні Z. Cai та співавторів (2020) було вивчено вплив едаравону в поєднанні з цинепазидом малеатом на автофагію нейронів і неврологічну функцію в щурів із САК. Встановлено, що на тлі такої терапії морфологічне та структурне ураження нервових клітин було додатково зменшене, а виживаність нейронів значно зросла в усі моменти часу ($p < 0,05$) порівняно з групами, де едаравон не застосовувався. Отже, едаравон у поєднанні з цинепазидом малеатом може ефективно підвищити виживаність клітин головного мозку та сприяти зменшенню неврологічної функції, що гідне популяризації та застосування [30].

Геморагічна трансформація

Використання тромболізу у хворих на ГП пов'язано з ризиком розвитку геморагічного інфаркту, особливо після реперфузії. Останні експериментальні дослідження свідчать, що основним механізмом, який призводить до геморагічного інфаркту, є окислювальний стрес, спричинений порушенням ГЕБ. Едаравон поглинає вільні радикали, зменшує окислювальний стрес, тим самим запобігаючи виникненню геморагічного інфаркту під час ішемії та реперфузії [31]. K. Okamura та співавтори (2014) дослідили вплив едаравону на геморагічний інфаркт на моделі геморагічної трансформації в щурів. У щурів із гіперглікемією спостерігалася висока захворюваність на геморагічний інфаркт, тому в них використовували встановлену модель геморагічної трансформації. Гіперглікемію індукували внутрішньочерепною ін'єкцією глюкози всім щурам ($n=20$). Оклюзія середньої мозкової артерії протягом 1,5 години з наступною реперфузією протягом 24 годин проводилася в щурів, які отримували едаравон ($n=10$) і в контрольних щурів ($n=10$). Після завершення реперфузії обидві групи

оцінювали на розмір інфаркту й обсяг крововиливу, отримані результати порівнювали. Виявилось, що використання едаравону значно зменшувало обсяг інфаркту. Зокрема, середній обсяг інфаркту в щурів, оброблених едаравоном (227,6 мм³), був значно нижчим, аніж у контрольних щурів (264,0 мм³). Лікування едаравоном також зменшило обсяги постішемичного крововиливу (53,4 мм³ у щурів, які отримували едаравон, порівняно з 176,4 мм³ у контрольних). Окрім того, в щурів, які отримували едаравон, відношення обсягу крововиливу до обсягу інфаркту було нижчим (23,5 %), аніж у щурів, які едаравон не отримували (63,2 %). Результати цього дослідження свідчать, що едаравон зменшує обсяг інфаркту головного мозку та геморагічного інфаркту в щурів із гіперглікемією [31].

ВМК, індукований рекомбінантним тканинним активатором плазміногена (rtPA) при ГП, пояснюється підвищеною активністю ММП-9. K. Yagi та співавтори (2009) розглянули механізми, за допомогою яких едаравон може допомогти інгібувати виникнення індукованих rtPA крововиливів у мозок [32]. Самців щурів Вістар вагою від 250 до 280 г піддавали 3-годинній тимчасовій оклюзії середньої мозкової артерії та розподілили випадковим чином на три групи. Відразу після реперфузії 1-й групі внутрішньовенно вводили 10 мг/кг rtPA, 2-й групі – rtPA + 3 мг/кг едаравону, а 3-й групі не було проведено лікування. Оцінювали обсяг крововиливу й активність ММП-9 у мозку за 24 години після ішемії. Також вивчали експресію мРНК й активність ядерного фактора κВ (NF-κВ). Було продемонстровано, що едаравон інгібує індукований rtPA мозковий крововилив в ішемічний мозок щурів шляхом інгібування експресії ММП-9 *in vivo*, що обґрунтовується інгібуванням експресії ММП-9 й активацією NF-κВ (який, своєю чергою, інгібує апоптозні та прозапальні реакції). Отже, едаравон може зробити тромболітичну терапію з rtPA безпечнішою для пацієнтів з ішемічним інсультом [32].

Цікаве дослідження провели J. Zheng і співавтори (2016), які продемонстрували ефекти едаравону при виникненні ГПМК у хворих на цукровий діабет (ЦД) [33]. Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю хворих із гострим інсультом і супутнім ЦД, які надійшли до лікарні протягом 24 годин після початку інсульту. Група 1 отримувала едаравон (30 мг 2 рази на день), розведений 100 мл фізіологічного розчину, поєданого з антитромбоцитарним препаратом аспірином і аторвастатином протягом 14 днів. Пацієнтам групи 2 вводили лише 100 мл ізотонічного розчину двічі на день у поєднанні з аспірином і аторвастатином. Усього в дослідження було залучено 65 послідовних діабетичних хворих на гострий інсульт, з яких 35 були віднесені до групи едаравону та 30 – до групи, що не отримувала едаравон. При госпіталізації не спостерігалася достовірної різниці в групах за базовими клінічними характеристиками, але на 14-й день середні показники за шкалою NIHSS були нижчими (60 %), а показники індексу Бартела – в 1,7 рази вищими в пацієнтів, які отримували едаравон, порівняно з контрольними. Крім того, в групі едаравону помітно знизилася частота геморагічних трансформацій, легеневої інфекції, прогресивного інсульту й епілепсії [33].

Під час проспективного обсерваційного дослідження PROTECT 4.5 оцінювали ефективність і безпечність едаравону, що застосовується з rtPA в пацієнтів із ГП протягом 4,5 годин

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

після початку ГПМК [34]. Було продемонстровано значно нижчі рівні захворюваності на ВМК та кращі результати лікування, особливо в пацієнтів із тяжкими інсультами (кращі результати в пацієнтів із показником NIHSS ≥ 16) [34].

Ще одне цікаве дослідження провели S. Kono та співавтори (2014), котрі вивчали ефективність і безпечність тромболітичної терапії у хворих старшої вікової групи (≥ 80 років). У пацієнтів, які лікувалися едаравоном, було виявлено вищий показник реканалізації (61,9 %; $p < 0,01$) та краще модифікований показник шкали Ренкіна через 3 місяці після інсульту ($p < 0,01$), ніж у контрольній групі. Було констатовано, що едаравон може бути хорошим партнером для комбінованої терапії з tPA для посилення реканалізації та зменшення геморагічної трансформації; така терапія була безпечною й ефективною навіть у дуже старих пацієнтів (≥ 80 років) [35].

Загальні результати аналізу впливу едаравону на патогенетичні механізми та клінічні прояви основних видів геморагічних ГПМК на основі представлених літературних джерел підсумовано в таблиці.

Чи було оприлюднено результати, котрі можна трактувати як негативні? Під час аналізу джерел ми знайшли лише одне повідомлення, що висвітлювало умовно негативний досвід застосування едаравону. Маємо на увазі статтю японських дослідників M. Mishina та співавторів, опубліковану 2008 року [36]. У цій статті ретроспективно було досліджено результати терапії 76 пацієнтів із гострою кардіогенною емболією, лікування котрих ускладнилося геморагічною трансформацією. Ці пацієнти отримували едаравон на додаток до звичайного лікування протягом 24 годин після появи симптомів. Були також оцінені характеристики пацієнтів, включаючи дані про гіпертонічну хворобу, ЦД, гіперліпідемію, ішемічну хворобу серця,

Таблиця. Характеристика ефектів і результатів застосування едаравону у хворих із геморагічними порушеннями мозкового кровообігу

Вплив та ефекти едаравону		Джерело
Напрями впливу	Безпосередні ефекти	
Внутрішньомозковий крововилив		
Патогенетичні механізми	Зменшення проникності ГЕБ	20, 23
	Активация протизапальних механізмів (збільшення рівнів ІЛ-4 та ІЛ-10)	20
	Зниження прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α) та рівня сироваткової ММП-9	20, 21, 23
	Активация антиапоптозних механізмів	18, 20, 22
	Нівелювання перекисного окислення ліпідів й окислювальної травми	15, 17
Неврологічна картина	Зменшення неврологічного дефіциту (оцінки за NIHSS)	15, 17-19
	Прискорення швидкості відновлення неврологічних порушень	14
	Відновлення ушкоджень пам'яті та здатності до навчання	15
Ускладнення	Зменшення вмісту води в мозку	17, 18
	Зменшення набряку головного мозку	15, 17, 18, 20, 22, 23
Результати лікування	Покращення функціональних результатів лікування	22
	Мінімізація побічних ефектів при лікуванні з едаравоном	14
Субарахноїдальний крововилив		
Патогенетичні механізми	Зменшення та профілактика ЦВС	25, 27, 28
	Зменшення порушення функції ГЕБ і частоти мікротромбозів	29
	Нівелювання морфологічного та структурного ураження нервових клітин	30
	Пригнічення апоптозу мікросудинних ендотеліальних клітин і перичитів	29
	Зниження вираженості реакцій вільних радикалів	27
Неврологічна картина	Збільшення виживаності нейронів	30
	Зменшення вираженості неврологічного дефіциту	29
	Зменшення частоти вторинного ішемічного неврологічного дефіциту	26
Результати лікування	Зменшення набряку мозку	29
	Зниження частоти несприятливих результатів	26
Геморагічна трансформація		
Частота розвитку та механізми	Зниження частоти внутрішньочерепних крововиливів після тромболітичної терапії	32-35
	Зменшення обсягу постішемічного крововиливу (геморагічного інфаркту)	31
	Інгібування експресії факторів крововиливу (ММП-9) й активация протизапальних реакцій (експресія NF- κ B)	32
Неврологічна картина	Зниження показників неврологічного дефіциту (оцінок за шкалою NIHSS)	33
	Покращення віддалених результатів (оцінок індексу Бартел на 14-й день і за шкалою Ренкіна на 3-й місяць)	33, 35
Результати лікування	Покращення результатів лікування (в пацієнтів із показником NIHSS ≥ 16 і в осіб старшої вікової групи (≥ 80 років))	34, 35
	Зменшення кількості ускладнень під час лікування (легеневої інфекції, прогресивного інсульту й епілепсії)	33
	Підвищення безпечності застосування tPA в пацієнтів з ішемічним інсультом	32

ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

куріння в анамнезі, бали за шкалою NIHSS при надходженні й оцінці за модифікованою шкалою Ренкіна через 3 місяці після початку. Введення едаравону було одним із факторів, які, на думку дослідників, спричиняли збільшення частоти геморагічної трансформації, хоча й не виявляли суттєвого зв'язку з результатами лікування. Отже, застосування едаравону збільшувало частоту геморагічної трансформації гепарином у пацієнтів із кардіогенною емболією. Автори пояснюють такі результати тим, що вільні радикали, як відомо, активують згортання й інгібують фібриноліз. Поглинання вільних радикалів, можливо, знижувало ефекти коагуляції [36]. Проте варто зважити на деякі інші особливості цього дослідження.

По-перше, дослідження було ретроспективним. Це означає, що уточнити деталі анамнезу, реакції хворих на лікування, провести певні додаткові аналізи дослідники просто не мали можливості. По-друге, в статті відображено результати дослідження, що проводилося в 1999-2002 роках, а тромболітична терапія rtPA в Японії почала використовуватися лише з жовтня 2005 року. Отже, не було застосовано сучасну, рекомендовану на сьогодні методику тромболізу. Що ж тоді отримували хворі? По-третє, всім хворим призначався нефракціонований гепарин по 10-15 тис. МО на добу протягом перших 3 днів перебування в стаціонарі [36]. Нагадаємо, що згідно із сучасними рекомендаціями, рутинне застосування антикоагулянтів у хворих на ГПІ не показано [37]. І по-четверте, в групі пацієнтів, які отримували едаравон, виявилось майже вдвічі більше хворих на ЦД

(39,1 % проти 20,7 %), тоді як наразі наявність комбінованої історії ЦД та ГПМК є одним із протипоказань до тромболітичної терапії [37]. Відповідно, згадана група хворих у 1999-2002 роках не отримала необхідне науково обґрунтоване лікування, що вважається ефективним згідно із сучасними рекомендаціями. Сьогодні результати лікування цих пацієнтів були би геть іншими.

Висновки

Як показують результати численних досліджень, застосування едаравону у хворих із внутрішньомозковими геморагіями супроводжується низкою позитивних патогенетичних ефектів: підвищенням протизапальних і зниженням прозапальних цитокінів, активацією антиапоптозних механізмів, нівелюванням перекисного окислення ліпідів й окислювальної травми. На цьому тлі зменшуються проникність ГЕБ, уміст води в мозку та вираженість набряку головного мозку. Такі ефекти сприяють зменшенню неврологічного дефіциту, прискоренню швидкості відновлення неврологічних порушень і покращенню функціональних результатів лікування. Отже, введення едаравону у хворих на геморагічний інсульт є достовірно ефективним і безпечним. З огляду на те, що з 2018 року в Україні випускається новий препарат Ксаврон (діюча речовина – едаравон), потрібні подальші широкі клінічні дослідження для з'ясування ролі та місця цього лікарського засобу в комплексі інтенсивної терапії хворих на геморагічний інсульт.

Література

1. Хобзей Н.К., Мищенко Т.С., Голик В.А., Іпатов А.В. Епідеміологія інсульту, клінічні та експертні аспекти в Україні. *Судинні захворювання головного мозку*. 2010; 4: 2-6.
2. Галушко О.А. Особливості виникнення та перебігу електролітних порушень у гострий період інсульту у хворих на цукровий діабет. *Медицина неотложных состояний*. 2017; 1 (80): 87-92.
3. Fisher M. Neuroprotection of acute ischemic stroke. Where are we? *Neuroscientist*. 1999; 5: 392-401.
4. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА (адапована клінічна настанова). – К.: Видавець Д.В. Гуляєв, 2012. – 144 с.
5. Moretti A., Ferrari F., Villa R. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacol. Ther.* 2015 Feb; 146: 23-34.
6. Kern R., Nagayama M., Toyoda K., Steiner T., Hennerici M., Shinohara Y. Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35 (5): 402-8.
7. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. Наскільки ефективен едаравон при ліченні острого ішемічного інсульту та бокового аміотрофічного склерозу? *Міжнар. неврологіч. журнал*. 2018; 6 (100): 46-58.
8. В Україні анонсовано появу нового препарату Ксаврон (едаравон) для лікування гострого ішемічного інсульту та бічного аміотрофічного склерозу. *Еженедельник АПТЕКА*. 2018; 31 (1152): 2.
9. Edaravone Acute Infarction Study 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; 15 (3): 222-9.
10. Kaste M., Murayama S., Ford G., Dippel D., Walters M., 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.
11. 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: 593-6.
12. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S., Wu B., Li J. Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту. *Кокранівська база даних систематичних оглядів*, 2011; 12: CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.
13. 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: 132-6.
14. Yang J., Liu M., Zhou J., Zhang S., Lin S., Zhao H. Edaravone for acute intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011 Feb 16; 2: CD007755. doi: 10.1002/14651858.CD007755.pub2.
15. Chen Z., Zhang J., Chen Q., Guo J., Zhu G., Feng H. Neuroprotective effects of edaravone after intraventricular hemorrhage in rats. *Neuroreport*. 2014 Jun 18; 25 (9): 635-40. doi: 10.1097/WNR.0000000000000050.
16. Miao H., Jiang Y., Geng J., Zhang B., Zhu G., Tang J. Edaravone administration confers neuroprotection after experimental intracerebral hemorrhage in rats via NLRP3 suppression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020 Jan; 29 (1): 104468. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104468.
17. Nakamura T., Kuroda Y., Yamashita S., Zhang X., Miyamoto O., Tamiya T., Nagao S., Xi G., Keep R., Itano T. Edaravone attenuates brain edema and neurologic deficits in a rat model of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008 Feb; 39 (2): 463-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.486654.
18. Shang H., Cui D., Yang D., Liang S., Zhang W., Zhao W. The radical scavenger edaravone improves neurologic function and perihematomal glucose metabolism after acute intracerebral hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015 Jan; 24 (1): 215-22. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.021.
19. Yang J., Cui X., Li J., Zhang C., Zhang J., Liu M. Edaravone for acute stroke: meta-analyses of data from randomized controlled trials. *Dev. Neurorehabil.* 2015; 18 (5): 330-5. doi: 10.3109/17518423.2013.830153.
20. Zhang Y., Yang Y., Zhang G., Gao M., Ge G., Wang Q. et al. Stereotactic administration of edaravone ameliorates collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rat. *CNS Neurosci. Ther.* 2016 Oct; 22 (10): 824-35. doi: 10.1111/cns.12584.
21. Zhao F., Liu Z. Beneficial effects of edaravone on the expression of serum matrix metalloproteinase-9 after cerebral hemorrhage. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014 Apr; 19 (2): 106-10.
22. Zhou F., Chen G., Zhang J. Edaravone reduces brain oedema and attenuates cell death after intracerebral haemorrhage in mice. *Brain Inj.* 2009 Apr; 23 (4): 353-7. doi: 10.1080/02699050902788527.
23. Zhu Y., Liu C., Sun Z. Early combined therapy with pharmacologically induced hypothermia and edaravone exerts neuroprotective effects in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Cell Biochem. Biophys.* 2015 Nov; 73 (2): 581-7. doi: 10.1007/s12013-015-0584-x.
24. Zheng M., Wang X., Yang J., Ma S., Wei Y., Liu S. Changes of complement and oxidative stress parameters in patients with acute cerebral infarction or cerebral hemorrhage and the clinical significance. *Exp. Ther. Med.* 2020 Jan; 19 (1): 703-9. doi: 10.3892/etm.2019.8229.
25. Hasegawa S., Hasegawa Y., Miura M. Current therapeutic drugs against cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a comprehensive review of basic and clinical studies. *Curr. Drug Deliv.* 2017 Sep 6; 14 (6): 843-52. doi: 10.2174/1567201813666160808100937.

References

1. Khobzey N.K., Mishchenko T.S., Golik V.A., Ipatov A.V. Stroke epidemiology, clinical and expert aspects in Ukraine. *Vascular diseases of the brain*. 2010; 4: 2-6.
2. Halushko O.A. Peculiarities of occurrence and course of electrolyte disturbances in the acute period of stroke in patients with diabetes mellitus. *Emergency Medicine*. 2017; 1 (80): 87-92.
3. Fisher M. Neuroprotection of acute ischemic stroke. Where are we? *Neuroscientist*. 1999; 5: 392-401.
4. Modern principles of diagnosis and treatment of patients with acute ischemic stroke and TIA (adapted clinical guidelines). – K.: Publisher D.V. Guliaev, 2012. – 144 p.
5. Moretti A., Ferrari F., Villa R. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacol. Ther.* 2015 Feb; 146: 23-34.
6. Kern R., Nagayama M., Toyoda K., Steiner T., Hennerici M., Shinohara Y. Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2013; 35 (5): 402-8.
7. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. How effective is edaravone in the treatment of acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *International Journal of Neurology*. 2018; 6 (100): 46-58.
8. In Ukraine, the emergence of a new drug Xavron (edaravone) for the treatment of acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis. *Weekly PHARMACY*. 2018; 31 (1152): 2.
9. Edaravone Acute Infarction Study 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; 15 (3): 222-9.
10. Kaste M., Murayama S., Ford G., Dippel D., Walters M., 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.
11. 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: 593-6.
12. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S., Wu B., Li J. Edaravone for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 12: CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.
13. 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: 132-6.
14. Yang J., Liu M., Zhou J., Zhang S., Lin S., Zhao H. Edaravone for acute intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011 Feb 16; 2: CD007755. doi: 10.1002/14651858.CD007755.pub2.
15. Chen Z., Zhang J., Chen Q., Guo J., Zhu G., Feng H. Neuroprotective effects of edaravone after intraventricular hemorrhage in rats. *Neuroreport*. 2014 Jun 18; 25 (9): 635-40. doi: 10.1097/WNR.0000000000000050.
16. Miao H., Jiang Y., Geng J., Zhang B., Zhu G., Tang J. Edaravone administration confers neuroprotection after experimental intracerebral hemorrhage in rats via NLRP3 suppression. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020 Jan; 29 (1): 104468. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104468.
17. Nakamura T., Kuroda Y., Yamashita S., Zhang X., Miyamoto O., Tamiya T., Nagao S., Xi G., Keep R., Itano T. Edaravone attenuates brain edema and neurologic deficits in a rat model of acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008 Feb; 39 (2): 463-9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.486654.
18. Shang H., Cui D., Yang D., Liang S., Zhang W., Zhao W. The radical scavenger edaravone improves neurologic function and perihematomal glucose metabolism after acute intracerebral hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015 Jan; 24 (1): 215-22. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.08.021.
19. Yang J., Cui X., Li J., Zhang C., Zhang J., Liu M. Edaravone for acute stroke: meta-analyses of data from randomized controlled trials. *Dev. Neurorehabil.* 2015; 18 (5): 330-5. doi: 10.3109/17518423.2013.830153.
20. Zhang Y., Yang Y., Zhang G., Gao M., Ge G., Wang Q. et al. Stereotactic administration of edaravone ameliorates collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rat. *CNS Neurosci. Ther.* 2016 Oct; 22 (10): 824-35. doi: 10.1111/cns.12584.
21. Zhao F., Liu Z. Beneficial effects of edaravone on the expression of serum matrix metalloproteinase-9 after cerebral hemorrhage. *Neurosciences (Riyadh)*. 2014 Apr; 19 (2): 106-10.
22. Zhou F., Chen G., Zhang J. Edaravone reduces brain oedema and attenuates cell death after intracerebral haemorrhage in mice. *Brain Inj.* 2009 Apr; 23 (4): 353-7. doi: 10.1080/02699050902788527.
23. Zhu Y., Liu C., Sun Z. Early combined therapy with pharmacologically induced hypothermia and edaravone exerts neuroprotective effects in a rat model of intracerebral hemorrhage. *Cell Biochem. Biophys.* 2015 Nov; 73 (2): 581-7. doi: 10.1007/s12013-015-0584-x.
24. Zheng M., Wang X., Yang J., Ma S., Wei Y., Liu S. Changes of complement and oxidative stress parameters in patients with acute cerebral infarction or cerebral hemorrhage and the clinical significance. *Exp. Ther. Med.* 2020 Jan; 19 (1): 703-9. doi: 10.3892/etm.2019.8229.
25. Hasegawa S., Hasegawa Y., Miura M. Current therapeutic drugs against cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a comprehensive review of basic and clinical studies. *Curr. Drug Deliv.* 2017 Sep 6; 14 (6): 843-52. doi: 10.2174/1567201813666160808100937.

26. Munakata A., Ohkuma H., Nakano T., Shimamura N., Asano K., Naraoka M. Effect of a free radical scavenger, edaravone, in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009 Mar; 64 (3): 423-8; discussion 428-9. doi: 10.1227/01.NEU.0000338067.83059.EB.
27. Munakata A., Ohkuma H., Shimamura N. Effect of a free radical scavenger, edaravone, on free radical reactions: related signal transduction and cerebral vasospasm in the rabbit subarachnoid hemorrhage model. *Acta Neurochir. Suppl.* 2011; 110 (Pt. 2): 17-22. doi: 10.1007/978-3-7091-0356-2_4.
28. Nakagomi T., Yamakawa K., Sasaki T., Saito I., Takakura K. Effect of edaravone on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2003 Jan; 12 (1): 17-21.
29. Fumoto T., Naraoka M., Katagai T., Li Y., Shimamura N., Ohkuma H. The role of oxidative stress in microvascular disturbances after experimental subarachnoid hemorrhage. *Transl. Stroke Res.* 2019 Dec; 10 (6): 684-694. doi: 10.1007/s12975-018-0685-0.
30. Cai Z., Zhang H., Song H., Piao Y., Zhang X. Edaravone combined with cinepazide maleate on neurocyte autophagy and neurological function in rats with subarachnoid hemorrhage. *Exp. Ther. Med.* 2020 Jan; 19 (1): 646-50. doi: 10.3892/etm.2019.8240.
31. Okamura K., Tsubokawa T., Johshita H., Miyazaki H., Shiokawa Y. Edaravone, a free radical scavenger, attenuates cerebral infarction and hemorrhagic infarction in rats with hyperglycemia. *Neurol. Res.* 2014 Jan; 36 (1): 65-9. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000259.
32. Yagi K., Kitazato K., Uno M., Tada Y., Kinouchi T., Shimada K., Nagahiro S. Edaravone, a free radical scavenger, inhibits MMP-9-related brain hemorrhage in rats treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2009 Feb; 40 (2): 626-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.520262.
33. Zheng J., Chen X. Edaravone offers neuroprotection for acute diabetic stroke patients. *Ir. J. Med. Sci.* 2016 Nov; 185 (4): 819-24. DOI: 10.1007/s11845-015-1371-9.
34. Yamaguchi T., Awano H., Matsuda H., Tanahashi N.; PROTECT 4.5 Investigators. Edaravone with and without .6 Mg/Kg alteplase within 4.5 hours after ischemic stroke: a prospective cohort study (PROTECT 4.5). *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017 Apr; 26 (4): 756-65. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011.
35. Kono S., Deguchi K., Morimoto N., Kurata T., Yamashita T., Ikeda Y. et al. Intravenous thrombolysis with neuroprotective therapy by edaravone for ischemic stroke patients older than 80 years of age. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013 Oct; 22 (7): 1175-83. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.010.
36. Mishina M., Komaba Y., Kobayashi S., Kominami S., Fukuchi T., Mizunari T., Teramoto A., Katayama Y. Administration of free radical scavenger edaravone associated with higher frequency of hemorrhagic transformation in patients with cardiogenic embolism. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2008 Jul; 48 (7): 292-7.
37. Powers W., Rabinstein A., Ackerson T., Adeoye O., Bambakidis N., Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec; 50 (12): e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.
26. Munakata A., Ohkuma H., Nakano T., Shimamura N., Asano K., Naraoka M. Effect of a free radical scavenger, edaravone, in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009 Mar; 64 (3): 423-8; discussion 428-9. doi: 10.1227/01.NEU.0000338067.83059.EB.
27. Munakata A., Ohkuma H., Shimamura N. Effect of a free radical scavenger, edaravone, on free radical reactions: related signal transduction and cerebral vasospasm in the rabbit subarachnoid hemorrhage model. *Acta Neurochir. Suppl.* 2011; 110 (Pt. 2): 17-22. doi: 10.1007/978-3-7091-0356-2_4.
28. Nakagomi T., Yamakawa K., Sasaki T., Saito I., Takakura K. Effect of edaravone on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2003 Jan; 12 (1): 17-21.
29. Fumoto T., Naraoka M., Katagai T., Li Y., Shimamura N., Ohkuma H. The role of oxidative stress in microvascular disturbances after experimental subarachnoid hemorrhage. *Transl. Stroke Res.* 2019 Dec; 10 (6): 684-694. doi: 10.1007/s12975-018-0685-0.
30. Cai Z., Zhang H., Song H., Piao Y., Zhang X. Edaravone combined with cinepazide maleate on neurocyte autophagy and neurological function in rats with subarachnoid hemorrhage. *Exp. Ther. Med.* 2020 Jan; 19 (1): 646-50. doi: 10.3892/etm.2019.8240.
31. Okamura K., Tsubokawa T., Johshita H., Miyazaki H., Shiokawa Y. Edaravone, a free radical scavenger, attenuates cerebral infarction and hemorrhagic infarction in rats with hyperglycemia. *Neurol. Res.* 2014 Jan; 36 (1): 65-9. doi: 10.1179/1743132813Y.0000000259.
32. Yagi K., Kitazato K., Uno M., Tada Y., Kinouchi T., Shimada K., Nagahiro S. Edaravone, a free radical scavenger, inhibits MMP-9-related brain hemorrhage in rats treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2009 Feb; 40 (2): 626-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.520262.
33. Zheng J., Chen X. Edaravone offers neuroprotection for acute diabetic stroke patients. *Ir. J. Med. Sci.* 2016 Nov; 185 (4): 819-24. DOI: 10.1007/s11845-015-1371-9.
34. Yamaguchi T., Awano H., Matsuda H., Tanahashi N.; PROTECT 4.5 Investigators. Edaravone with and without .6 Mg/Kg alteplase within 4.5 hours after ischemic stroke: a prospective cohort study (PROTECT 4.5). *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017 Apr; 26 (4): 756-65. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011.
35. Kono S., Deguchi K., Morimoto N., Kurata T., Yamashita T., Ikeda Y. et al. Intravenous thrombolysis with neuroprotective therapy by edaravone for ischemic stroke patients older than 80 years of age. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2013 Oct; 22 (7): 1175-83. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.02.010.
36. Mishina M., Komaba Y., Kobayashi S., Kominami S., Fukuchi T., Mizunari T., Teramoto A., Katayama Y. Administration of free radical scavenger edaravone associated with higher frequency of hemorrhagic transformation in patients with cardiogenic embolism. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 2008 Jul; 48 (7): 292-7.
37. Powers W., Rabinstein A., Ackerson T., Adeoye O., Bambakidis N., Becker K. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke*. 2019 Dec; 50 (12): e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Галушко Олександр Анатолійович

Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України.
Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

Halushko Oleksandr Anatoliiovych

Department of Anesthesiology and Intensive Therapy, PL Shupyk named National Healthcare University of Ukraine.
MD, professor.

9, Dorogozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-7027-8110

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Галушко Олександр Анатолійович

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

Тел.: +38 (095) 481 55 77.

E-mail: o.halushko@ukr.net

DOI: 10.32902/2663-0338-2021-1-28-36