

# Кохранівська бібліотека

Кохранівська база даних систематичних оглядів



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту (огляд)

Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, Wu B, Li J

Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, Wu B, Li J.

Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту.

*Кохранівська база даних систематичних оглядів* 2011, випуск 12. Стаття №: CD007230.

ЦІО: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.

[www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)

## ЗМІСТ

ЗАГОЛОВОК.....	1
АНОТАЦІЯ.....	1
РЕЗЮМЕ, НАДАНЕ ПРОСТОЮ МОВОЮ.....	2
ДОВІДКОВА ІНФОРМАЦІЯ.....	3
ЦІЛІ.....	5
МЕТОДИ.....	5
РЕЗУЛЬТАТИ.....	8
ОБГОВОРЕННЯ.....	11
ВИСНОВКИ АВТОРІВ.....	12
ПОДЯКА.....	13
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	13
ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	17
ДАНІ ТА АНАЛІЗИ.....	33
Аналіз 1.1. Порівняння 1 Едаварон проти контролю, Кінцева точка 1 Зменшення ступеня неврологічного дефіциту в кінці лікування.....	34
Аналіз 2.1. Порівняння 2 Смерть з будь-якої причини протягом перших двох тижнів лікування та впродовж всього періоду спостереження, Кінцева точка 1 Смерть з будь-якої причини протягом перших двох тижнів лікування та впродовж всього періоду спостереження.....	36
ДОДАТКИ.....	37
ВНЕСОК АВТОРІВ.....	38
ЗАЯВИ ПРО КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ.....	39
ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ.....	40
КЛЮЧОВІ СЛОВА.....	40

## Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту

Shejun Feng<sup>1</sup>, Qingwei Yang<sup>2</sup>, Ming Liu<sup>3</sup>, Weizheng Li<sup>3</sup>, Wenming Yuan<sup>4</sup>, Shihong Zhang<sup>3</sup>, Bo Wu<sup>3</sup>, Juntao Li<sup>5</sup>

<sup>1</sup>(а) Кафедра неврології, лікарня Західної Китаю, університет Сичуань, Ченду, Китай,

(б) друга кафедра неврології, центральна лікарня, Ханьдань, Китай. <sup>2</sup>Кафедра неврології, лікарня Чжун Шань, Сяменьський університет, Сямень, Китай. <sup>3</sup>Кафедра неврології, лікарня Західної Китаю, університет Сичуань, Ченду, Китай. <sup>4</sup>Китайський Кохранівський центр, лікарня Західного Китаю, університет Сичуань, Ченду, Китай. <sup>5</sup>Друга кафедра неврології, центральна лікарня, Ханьдань, Китай

Адреса для листування: Ming Liu, Кафедра неврології, лікарня Західного Китаю, університет Сичуань, № 37, Го Сю Сян, Ченду, Сичуань, 610041, Китай. [wuylmh@hotmail.com](mailto:wuylmh@hotmail.com).

**Редакційна група:** Кохранівська група вивчення інсульту.

**Дата і статус публікації:** Нова, опублікована у випуску 12, 2011 р.

**Найсучасніша оцінка змісту огляду:** 21 лютого 2011 р.

**Посилання на джерело:** Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, Wu B, Li J. Eदारavone for acute ischaemic stroke. *Кохранівська база даних систематичних оглядів* 2011, випуск 12. Стаття №: CD007230. ЦІО: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.

Copyright © 2011 Кохранівська співпраця. Опубліковано видавництвом «Джон Уайлі енд Санз, Лтд.»

### АНОТАЦІЯ

#### Довідкова інформація

Нейропротекція є перспективною терапевтичною стратегією для лікування гострого ішемічного інсульту. Едаравон є нейропротекторним засобом, широко використовуваним у Китаї, й кілька досліджень показали, що він може бути корисним при гострому ішемічному інсульті.

#### Цілі

Оцінити ефективність та безпеку едаравону при гострому ішемічному інсульті.

#### Методи пошуку

Ми виконали пошук в Кохранівському реєстрі досліджень інсульту (листопад 2010 р.) та китайському реєстрі досліджень інсульту (листопад 2010 р.). Ми також виконали пошук в таких базах даних, як Кохранівський центральний реєстр контрольованих випробувань (CENTRAL) (*Кохранівська бібліотека* 2010, випуск 4), MEDLINE (з 1950 р. по листопад 2010 р.), EMBASE (з 1980

р. по листопад 2010 р.), китайська національна інфраструктура знань (з 1979 р. по листопад 2010 р.), китайська біомедична база даних (з 1979 р. по листопад 2010 р.), китайська база даних доказової медицини (листопад 2010 р.) та китайська база даних науково-технічних журналів (з 1980 р. по листопад 2010 р.). У спробі ідентифікувати подальші опубліковані, неопубліковані та триваючі випробування, ми шукали списки використаної літератури, клінічні випробування, дослідницькі реєстри, а також звернулися до фармацевтичної компанії, дослідників та авторів дослідження.

### **Критерії відбору**

Ми включили рандомізовані контрольовані випробування, порівнюючи едаравон з плацебо або з відсутністю втручання у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

### **Збір та аналіз даних**

Два автори відібрали відповідні випробування, оцінили методологічну якість та незалежно вилучили дані.

### **Основні результати**

Ми включили три випробування, в яких взяли участь 496 учасників, і визначили чотири випробування як ті, що очікують оцінювання. Всі три включені дослідження оцінювали застосування схеми едаравон плюс інший препарат порівняно з іншим препаратом у вигляді монотерапії. Доза ін'єкцій едаравону в трьох випробуваннях була однаковою і становила 60 мг на добу. Тривалість курсу лікування в усіх трьох випробуваннях становить 14 днів. У жодному з включених випробувань не було зареєстровано попередньо визначеної первинної кінцевої точки, смерті чи інвалідності, оцінюваної за допомогою модифікованої шкали Ренкіна протягом періоду спостереження. У трьох випробуваннях оцінювали вплив едаравону в різні моменти часу з використанням різних методів. В усіх трьох випробуваннях були зареєстровані небажані явища, а відмінності між групою лікування та контрольною групою були відсутні. В цілому, в групі едаравону спостерігалось збільшення частки учасників із значним неврологічним поліпшенням порівняно з контрольною групою, причому різниця була значною (відношення ризиків (ВР) 1,99, 95%-ний довірчий інтервал (ДІ) від 1,60 до 2,49).

### **Висновки авторів**

Ризик систематичної помилки у включених випробуваннях був помірним, а вибірка була невеликою. Отже, хоча дані в цьому огляді вказують на ефективність лікування едаравоном при гострому ішемічному інсульті, для підтвердження цієї тенденції необхідне подальше проведення великих якісних випробувань.

## **РЕЗЮМЕ, НАДАНЕ ПРОСТОЮ МОВОЮ**

### **Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту**

Більшість випадків інсульту відбуваються, коли згусток крові блокує кровоносну судину, що веде до головного мозку. Без належного кровопостачання головний мозок швидко зазнає пошкодження, яке може бути постійним. Пошкодження, викликане інсультом, може спричинити слабкість рук або ніг, або проблеми з мовою чи зором. Дані деяких експериментальних та клінічних досліджень

показали, едаравон, нейропротекторний препарат, може бути корисним для людей з гострим ішемічним інсультом. Він широко використовується в Китаї для лікування інсульту. Для надійної оцінки едаравону при гострому ішемічному інсульті ми розглянули дані трьох досліджень за участю 496 осіб. Якість випробувань була помірною. Здається, що едаравон є ефективним засобом терапії гострого ішемічного інсульту. Проте для підтвердження цього результату потрібне проведення більш високоякісних випробувань з більшим розміром вибірки.

## ДОВІДКОВА ІНФОРМАЦІЯ

В усьому світі інсульт є другою найпоширенішою причиною смерті та провідною причиною інвалідності (Liu 2007). Приблизно 87% всіх інсультів є ішемічними, тобто викликані блокадою артерії в головному мозку (AHA 2007). Незважаючи на те, що на розробку ліків для обмеження пошкодження мозку, спричиненого гострим ішемічним інсультом, спрямовані величезні зусилля, поки що немає жодного загальноприйнятого стандартного ефективного специфічного методу терапії гострого ішемічного інсульту, за винятком аспірину (Sandercock 2008) та тромболізису за допомогою тканинного активатору плазміногену (протягом 4,5 годин після початку інсульту) (Wardlaw 2003). Тому необхідно випробувати інші перспективні стратегії, такі як нейропротекторні засоби.

Едаравон (3-метил-1-феніл-2-піразолін-5-он) — це новий потужний поглинач вільних радикалів. Спочатку повідомлялось про те, що він має сприятливий вплив на тваринні моделі інсульту наприкінці 1980-х років (Abe 1988; Nishi 1989; Oishi 1989). У червні 2001 року він був схвалений японськими регуляторними органами як перший поглинач вільних радикалів для клінічного застосування в лікуванні гострого ішемічного інсульту (Green 2005). Наразі він широко використовується в Китаї.

Численні експериментальні дослідження показали, що едаравон має нейропротекторні властивості завдяки своїм антиоксидантним

ефектам. Повідомлені механізми: (1) нейтралізація гідроксильних радикалів (OH) та інгібування OH-залежного та OH-незалежного перекисного окиснення ліпідів (Watanabe 1994; Yamamoto 1997), (2) широкий спектр інгібуючих ефектів як на водорозчинну, так і ліпідорозчинну системи окислення ліпідів, індуковані перекисними радикалами, схожих з комбінованими ефектами вітамінів С та Е (Yamamoto 1996), та (3) інгібування як неферментативного перекисного окислення ліпідів, так і ліпоксигеназного шляху, і потужні антиоксидантні ефекти на ішемію або судинне ушкодження ендотеліальних клітин, індуковане реперфузією, затримку смерті нейронів, набряк головного мозку та супутній неврологічний дефіцит (Yamamoto 1996).

Було проведено багато клінічних досліджень для оцінки ефективності едаравону при ішемічному інсульті. Багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження показало, що едаравон значно покращує функціональний результат у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом (EAIS Group 2003). Проте систематичний огляд восьми досліджень едаравону в лікуванні гострого ішемічного інсульту, опублікований у 2006 році (Yang 2006b), та ще один недавній огляд (Lapchak 2010) не виявили переконливих доказів ефективності едаравону, отже існує необхідність у подальших дослідженнях. Починаючи з 2006 року в Китаї було проведено більше випробувань. Були отримані повідомлення про смертельні

небажані явища (через гостру ниркову недостатність), пов'язані з використанням едаравону (Green 2005). Тому, перш ніж рекомендувати едаравон для рутинного застосування у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, його ефективність та безпеку слід ретельно оцінити за допомогою Кохранівського огляду.

## ЦІЛІ

Оцінити ефективність та безпеку едаравону при гострому ішемічному інсульті.

## МЕТОДИ

### Критерії відбору досліджень для цього огляду

#### Типи досліджень

Ми включили рандомізовані контрольовані випробування, що порівнювали едаравон з плацебо або з відсутністю втручання у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. Ми виключили сплутуючі випробування, в яких група лікування або контрольна група отримували ще один активний засіб (наприклад, препарати едаравону проти іншого препарату).

#### Типи учасників

Підходящими були визнані випробування, участь в яких взяли особи будь-якого віку чи статі з гострим ішемічним інсультом (протягом трьох днів після початку). Клінічне визначення ішемічного інсульту базувалось на тому, запропонованому Всесвітньою організацією охорони здоров'я (Hatano 1976), причому для виключення геморагічного інсульту використовувались комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ).

#### Типи втручань

Ми включили випробування, які порівнювали едаравон з плацебо або з відсутністю втручання. При цьому доза та тривалість дослідження не мали значення. Додаткове лікування було дозволене лише, якщо його отримували всі групи у випробуванні.

#### Типи кінцевих точок

### Первинна кінцева точка

1. Смертність чи інвалідність в кінці періоду дослідження (щонайменше через три місяці). Ми визначили інвалідність як залежність від інших людей у повсякденній діяльності (наприклад, за індексом Бартеля 60 або менше або показником за модифікованою шкалою Ренкіна від 3 до 5 (Sulter 1999) або за власним визначенням дослідника).

### Вторинні кінцеві точки

1. Смерть з будь-якої причини протягом перших двох тижнів лікування та впродовж всього періоду спостереження

2. Ниркова недостатність.

3. Небажані явища: нудота, блювота, алергічна реакція, тахікардія, геморагічна трансформація інфаркту, спричинена едаравоном, і деякі нез'ясовані патології органів (наприклад, нирок, печінки, крові, серця та органів дихання). Було оцінено кількість пацієнтів, у яких виникло щонайменше одне небажане явище.

4. Частка пацієнтів з вираженим неврологічним поліпшенням після лікування. Заходи можуть бути спрямовані на конкретне порушення (наприклад, руховий дефект або когнітивне порушення) або глобальний неврологічний дефіцит (наприклад, шкала оцінки тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США, канадська неврологічна шкала, європейська шкала оцінки інсульту або скандинавська шкала оцінки інсульту, які охоплюють моторну, сенсорну та інші порушені неврологічні функції).

5. Якість життя, якщо вона оцінювалась включеними випробуваннями.

### Методи пошуку для ідентифікації досліджень

Див. розділ «Спеціалізований реєстр» в модулі «Кохранівський група інсульту».

Ми виконали пошук в Кохранівському реєстрі досліджень інсульту (останній пошук листопад 2010 р.) та китайському реєстрі досліджень



інсульту (останній пошук листопад 2010 р.). Крім того, ми виконали пошук в Кохранівському центральному реєстрі контрольованих випробувань (CENTRAL) (Кохранівська бібліотека 2010, випуск 4) і базах даних MEDLINE (з 1950 р. по листопад 2010 р.) (Додаток 1) та EMBASE (з 1980 р. по листопад 2010 р.) (Додаток 2). Ми розробили стратегії пошуку в базах даних MEDLINE та EMBASE за узгодженням із координатором пошуку Кохранівської групи з інсульту. Ми також виконали пошук в таких китайських базах даних:

- Китайська національна інфраструктура знань (CNKI) (з 1979 р. по листопад 2010 р.),
- Китайська біомедична база даних (з 1979 р. по листопад 2010 р.),
- Китайська біомедична база доказових даних (останній пошук в листопаді 2010 р.) та
- китайська база даних науково-технічних журналів (VIP) (з 1980 р. по листопад 2010 р.).

Прагнучи визначити подальші опубліковані, неопубліковані та триваючі дослідження,

• ми виконали пошук в таких реєстрах триваючих випробувань:

○ Каталог випробувань у пацієнтів з інсультом (<http://www.strokecenter.org/trials/>),

○ База даних клінічних випробувань Національного інституту охорони здоров'я (<http://www.clinicaltrials.gov/>);

• ми зв'язалися з фармацевтичною компанією («Сімкеа Фармасьютикал Груп»), виробником едаравону;

• ми звернулись до колег та дослідників і намагалися зв'язатися з авторами досліджень для отримання додаткових даних та

• виконали пошук списків використаної літератури значущих випробувань.

## Збір та аналіз даних

## Відбір досліджень

Два автори огляду (SF, QY) уважно розглянули назви та анотації всіх статей, ідентифікованих в електронних базах даних, і виключили ті, що явно були невідповідними. Ми отримали повний текст всіх інших статей, і з них обрали дослідження для включення. Ми вирішили розбіжності шляхом обговорення або, за необхідності, шляхом залучення третього автора огляду (ML).

Два автори огляду (SF, QY) самостійно вилучили дані про методи, пацієнтів, втручання, кінцеві точки та результати, а також внесли інформацію в форму вилучення даних. Була вилучена така ключова інформація.

1. Загальна інформація: опубліковане/неопубліковане, назва, автори, посилання/джерело, контактна адреса, країна, мова публікації, рік публікації, дублікати публікацій, спонсор, умови проведення.

2. Характеристики випробування: дизайн, тривалість періоду спостереження, метод рандомізації, приховування розподілу учасників дослідження, засліплення (пацієнти, особи, що проводять лікування, особи, що оцінюють результат).

3. Втручання: втручання (доза, шлях, частота, тривалість), контрольоване втручання (доза, шлях, частота, тривалість), супутні препарати (доза, шлях, частота, тривалість).

4. Пацієнти: критерії включення/виключення, критерії діагностики, загальна кількість та кількість у кожній групі, вік, вихідні характеристики, подібність груп на вихідному рівні (включаючи будь-яку супутню патологію), оцінка відповідності, припинення участі (причини/опис), підгрупи.

5. Кінцеві точки: кінцеві точки, вказані вище, будь-яка оцінена кінцева точка, інші явища, тривалість періоду спостереження, якість повідомлення про кінцеві точки.

Ті самі два автори огляду незалежно взяли участь у відборі відповідних випробувань та аналізі методологічної якості цих випробувань. Ці автори отримали доступ до імен авторів, дослідників, установ та результатів. Ми

обговорили протиріччя, а розбіжності були вирішені шляхом консенсусу. За необхідності, для вирішення розбіжностей залучався третій автор огляду (ML). Ми надали причину виключення випробувань. У випадку, коли пацієнти були виключені або втрачені для спостереження після рандомізації або якщо будь-які з перерахованих вище даних були відсутні в публікації, ми звертались за додатковою інформацією до авторів дослідження. Якщо така інформація залишалась недоступною, всі автори огляду вирішували питання щодо можливості включення випробування до розгляду.

### Оцінка якості

Щонайменше два автори огляду незалежно оцінили методологічну якість, використовуючи наступні критерії, описані в *Кохранівському посібнику для систематичних оглядів втручань* (Higgins 2008). Ми вирішили розбіжності шляхом обговорення або, за необхідності, шляхом залучення третього автора огляду (ML).

### Формування послідовності розподілу

- **Належне:** із використанням таблиці випадкових чисел, випадкових чисел, створених комп'ютером, перекидання монет, перемішування тощо.
- **Незрозуміле:** у випробуванні був вказаний випадковий розподіл, але формування послідовності рандомізації не було описане.
- **Неналежне:** квазірандомізоване дослідження, яке залучило дати, імена чи номери входження при рандомізації пацієнтів (їх було виключено з цього огляду).

### Приховування розподілу

- **Належне:** прихований до моменту початку лікування шляхом процедури центральної

рандомізації, непрозорих герметичних конвертів тощо.

- **Незрозуміле:** випробування було вказане як рандомізоване, але метод, який використовувався для приховування розподілу, не описаний.
- **Неналежне:** послідовність розподілу була відома дослідникам, які призначали учасників, наприклад, за допомогою відкритої таблиці випадкових чисел або квазірандомізації тощо. Ми виключили квазірандомізовані дослідження з огляду.

### Засліплення

- **Належне:** з використанням ідентичного плацебо тощо.
- **Незрозуміле:** випробування було вказане як сліпе, але метод засліплення не описаний.
- **Не проводилось:** різні види втручання між групами, наприклад, пероральний прийом проти ін'єкцій тощо.

### Спостереження

- **Належне:** результат відомий, хоча учасник вибув з дослідження.
- **Незрозуміле:** з доповіді склалося враження відсутності випадків вибуття з дослідження та відміни терапії, але це не було зазначено конкретно.
- **Неналежне:** кількість та причина випадків вибуття не були описані.

Згідно з вимогами *Кохранівського посібника для систематичних оглядів втручань* (Higgins 2008) методологічну якість було описано таким чином: А: низький ризик систематичної помилки — відповідність всіх критеріїв якості; В: помірний ризик систематичної помилки — лише часткова відповідність одного чи декількох критеріїв якості; С: високий ризик систематичної помилки — невідповідність одного чи декількох критеріїв якості. Крім того, ми виконали аналіз даних залежно від призначеного втручання та

розрахунок розміру вибірки.

### Вилучення даних

Два автори огляду (SF, QY) незалежно вилучили дані з включених рандомізованих випробувань. За необхідності ми зв'язувались з авторами досліджень за e-mail чи телефоном для отримання інформації, якої бракує, або для роз'яснення методології. За допомогою стандартизованої форми ми витягли такі дані.

- Характеристики випробування: ідентифікатор дослідження, джерело.

- Методологія: метод рандомізації, приховування розподілу учасників дослідження, засліплення та кількість пацієнтів, які знаходились під спостереженням.

- Характеристика пацієнтів: кількість пацієнтів, рандомізованих до кожної групи, середній або медіанний вік, співвідношення чоловіків і жінок та тривалість спостереження.

- Характеристики втручання: тип і доза в кожній групі, тривалість терапії та додаткові втручання.

- Кінцеві точки: з кожного випробування були витягнуті дані про всі кінцеві точки.

### Синтез даних

Ми провели статистичний аналіз, використовуючи програмне забезпечення Review Manager, RevMan 5.1 ([RevMan 2011](#)). Ми виконали всі аналізи для популяції згідно з призначеним лікуванням, яка включає всіх рандомізованих пацієнтів незалежно від втрати для спостереження. Ми дослідили статистичну неоднорідність серед результатів різних досліджень з використанням критерію  $\chi^2$  зі значущістю при  $P < 0,1$ . Ми виміряли відсоток мінливості між результатами випробувань, що обумовлена неоднорідністю, а не випадковістю, із використанням статистики  $I^2$ , а значення більше 50% свідчило про значну неоднорідність ([Higgins 2003](#)). Ми виразили дихотомічні змінні як відношення ризиків (BP) з

95%-ними довірчими інтервалами (ДІ) та середньою різницею (CP) або стандартизованою середньою різницею (ССР) та 95%-ним ДІ для безперервних змінних. Ми використовували модель з фіксованими ефектами для поєднання окремих результатів, якщо серед включених випробувань не було значної неоднорідності, в іншому випадку ми використовували модель з випадковими ефектами. За можливості ми виконували аналізи чутливості для випробувань з низьким ризиком систематичної помилки та аналізи підгруп:

1. час лікування після початку інсульту (наприклад, менше 12 годин, від 12 до 48 годин, від 48 годин до трьох днів);

2. доза (низька і висока, за даними);

3. тривалість лікування.

Ми перевірили значущі відмінності між двома чи більше підгрупами, використовуючи критерій  $\chi^2$ , при якому за допомогою програми Excel було розраховане P-значення для  $Q_{int}$  ( $Q_{int} = Q_{all} - (Q_1 + \dots + Q_m)$ ) на  $m-1$  ступенях свободи.  $Q_{all}$  — це показник неоднорідності  $\chi^2$  для всіх включених досліджень,  $Q_1 - Q_m$  — це показник неоднорідності  $\chi^2$  для кожної підгрупи.

Ми планували використовувати асиметрію воронковидного графіка для оцінки наявності систематичної помилки, пов'язаної з переважною публікацією позитивних результатів дослідження, якщо було включено більше дев'яти випробувань ([Egger 1997](#)).

## РЕЗУЛЬТАТИ

### Опис досліджень

Ми ідентифікували 1 788 посилань за допомогою електронного та ручного пошуку. З них ми виключили 1 764 непідходящих посилань. Ми ідентифікували 24 потенційно прийнятних випробування, з яких три були включені у дослідження ([Otomo 2003](#); [Zhang 2007](#); [Zhou 2007](#)). Стислий опис цих випробувань наведений в таблиці [характеристик включених](#)

досліджень. Ми виключали 15 випробувань (Du 2006; Guo 2008; He 2007; Hu 2008; Long 2008; Shan 2009; Wang 2005a; Wang 2005b; Wang 2006; Wang 2007; Xu 2008a; Xu 2008b; Yang 2006a; Yu 2007; Zhang 2006), оскільки вони не були рандомізованими. Два випробування все ще тривають (Goel 2009; Mitsubishi Tanabe 2010). Чотири випробування (Di 2004; Gu 2005; Minematsu 2009; Zhou 2007a) визначені як ті, що очікують оцінювання, оскільки з авторами трьох з них (Di 2004; Gu 2005; Zhou 2007a) неможливо зв'язатись за телефоном чи email, тому ми не змогли з'ясувати, чи були випробування рандомізованими. Четверте випробування (Minematsu 2009) очікує оцінювання, оскільки ми не змогли отримати достатньо інформації для включення чи виключення.

Одне з трьох досліджень було проведене в Японії, два — в Китаї. В двох випробуваннях (Otomo 2003; Zhou 2007) середній вік учасників варіювався від 57 до 74,3 років. Ще одне випробування (Zhang 2007) не повідомило про середній вік чи діапазон віку. Два випробування (Otomo 2003; Zhou 2007) включали більше чоловіків, ніж жінок. Інше випробування (Zhang 2007) не надало таких даних. Всі три випробування мали чіткі критерії включення та виключення.

Всі три включені дослідження оцінювали застосування схеми едаравон плюс інший препарат порівняно з іншим препаратом у вигляді монотерапії. Доза ін'єкцій едаравону в трьох випробуваннях була однаковою і становила 60 мг на добу.

Тривалість курсу лікування в усіх трьох випробуваннях становить 14 днів. В одному випробуванні (Otomo 2003) повідомлялось про те, що середній час початку лікування після інсульту дорівнював 14,7-55,9 годин. В одному випробуванні (Zhang 2007) повідомлялось про час менше 72 год, в іншому (Zhou 2007) — про час менше 24 год. В двох випробуваннях (Zhang 2007; Zhou 2007) повідомлялось про ступінь тяжкості інсульту з використанням європейської шкали оцінки інсульту: в дослідженні Zhang

2007 показник варіювався від 41 до 67 (група едаравону) та від 44 до 72 (група плацебо), а в дослідженні Zhou 2007 діапазон становив 49-78,2 (група едаравону) та 49,4-75 (група плацебо). В дослідженні Otomo 2003 повідомлялося про ступінь неврологічного дефіциту, визначеного авторами дослідження. Всі випробування вказали на те, що між двома групами не було відзначено різниці.

Тільки в дослідженні Otomo 2003 повідомлялося про смертельні наслідки: чотири випадки смерті в групі едаравону. Причиною були загострення інфаркту мозку, раптова зупинка серця, пневмонія та самогубство внаслідок психічної депресії (кожне явище у одного пацієнта). В жодному з випробувань не було зареєстровано випадків ниркової недостатності. У всіх включених випробуваннях оцінювали вплив едаравону в різні моменти часу з використанням різних методів. В дослідженні Otomo 2003 оцінювали вплив едаравону через три, шість та 12 місяців після початку на зменшення ступеня неврологічного дефіциту згідно з модифікованою шкалою Ренкіна. Два китайських випробування оцінювали ефекти в різні моменти часу різними методами: в дослідженні Zhang 2007 оцінювали ефект едаравону через 7, 14 та 28 днів на частку учасників зі зменшенням ступеня неврологічного дефіциту згідно з європейською шкалою оцінки інсульту та шкалою оцінки повсякденної діяльності. В дослідженні Zhou 2007 оцінювали ефект едаравону в кінці лікування (14 днів) на частку учасників зі зменшенням ступеня неврологічного дефіциту згідно з європейською шкалою оцінки інсульту. В усіх випробуваннях були зареєстровані небажані явища. За даними Otomo 2003 небажані явища спостерігались у 9 пацієнтів (7%) у групі едаравону та у 14 пацієнтів (11%) у групі плацебо. Такі реакції в групі едаравону включали шкірні висипання у 4 пацієнтів, порушення функції печінки у 3, свербіж і нудоту у 1, а також лихоманку та порушення функції печінки в 1 пацієнта, але одужання було

досягнуте протягом або після лікування. В дослідженні [Zhang 2007](#) небажані реакції спостерігались у 4% пацієнтів в групі едаравону та у 6,9% пацієнтів в групі плацебо. Такі реакції в групі едаравону склалися з нудоти, блювоти, діареї, шкірного висипу, головного болю, патологічної функції печінки, лейкопенії та прискореного серцебиття, але одужання було досягнуте під час лікування або після нього. В дослідженні [Zhou 2007](#) в групі едаравону в жодного пацієнта не було зареєстровано небажаних явищ. Тільки одне випробування ([Zhang 2007](#)) оцінювало якість життя з використанням шкали оцінки повсякденної діяльності.

#### **Ризик систематичної помилки у включених випробуваннях**

В дослідженні [Otomo 2003](#) повідомлялось про випадковий розподіл пацієнтів, але метод рандомізації не був описаний. В дослідженні [Zhang 2007](#) повідомлялось про використання таблиці випадкових чисел для розподілу учасників на групу едаравону і контрольну групу. В дослідженні [Zhou 2007](#) повідомлялось про використання комп'ютерної рандомізації для розподілу учасників на групу едаравону і контрольну групу. У жодному з трьох випробувань не повідомлялося про приховування розподілу, отже вони були визнані випробуваннями з незрозумілим приховуванням розподілу. Для засліплення всі три випробування використовували плацебо. Період спостереження в трьох випробуваннях був різним. В двох випробуваннях ([Otomo 2003](#); [Zhou 2007](#)) повідомлялось про вибуття: одне випробування ([Otomo 2003](#)) використовувало аналіз даних залежно від призначеного втручання, інше ([Zhou 2007](#)) — аналіз найгіршого варіанту. У всіх дослідженнях зазначено, що вихідні характеристики учасників були подібними між двома групами порівняння.

#### **Ефекти втручань**

##### **Смерть чи залежність в кінці запланованого періоду спостереження**

Жоден із дослідників не повідомив про смерть та інвалідність одночасно в кінці тривалого спостереження.

##### **Смерть з будь-якої причини протягом перших двох тижнів лікування та впродовж всього періоду спостереження**

Були наявні дані з одного випробування ([Otomo 2003](#)) за участі 250 учасників. Терапія едаравоном не асоціювалась з суттєвим зниженням смертності протягом всього періоду спостереження (відношення ризиків (BP) 0,80, 95%-ний довірчий інтервал (ДІ) від 0,22 до 2,91).

##### **Частка пацієнтів з вираженим неврологічним поліпшенням після лікування**

В двох випробуваннях кінцеві точки, вимірювані після лікування, оцінювали згідно з європейською шкалою оцінки інсульту. Мета-аналіз двох випробувань, в яких використовували дихотомічну змінну результату, показав, що в кінці лікування зменшення ступеня неврологічного дефіциту досягла значно більша частка учасників, які отримували едаравон, порівняно з учасниками контрольної групи (BP 1,93, 95%-ний ДІ від 1,54 до 2,43). Одне випробування вимірювало неврологічний дефіцит згідно з модифікованою шкалою Ренкіна. У групі едаравону частка учасників із вираженим неврологічним поліпшенням була значно вищою (BP 2,25, 95%-ний ДІ 1,19-4,24). В цілому, в групі едаравону спостерігалось збільшення частки учасників із значним неврологічним покращенням порівняно з контрольною групою, причому різниця була значущою (відношення ризиків (BP) 1,99, 95%-ний довірчий інтервал (ДІ) від 1,60 до 2,49).



## ОБГОВОРЕННЯ

Ми включили три випробування (Otomo 2003; Zhang 2007; Zhou 2007), в яких взяли участь 496 осіб. Дослідження, які ми включили до цього огляду, відрізняються від тих, що містяться в попередньо опублікованому огляді едаравону для лікування гострого ішемічного інсульту (Yang 2006b).

Ми виключили шість випробувань, які були включені в опублікований раніше огляд, оскільки вони не були рандомізованими випробуваннями, і визначили два випробування, включені в попередній огляд, як ті, що очікують оцінювання, оскільки ми не змогли підтвердити, що вони були рандомізованими. Ми виявили ще два мета-аналізи (Li 2009; Qin 2010), які включали лише китайські випробування та проводились не відповідно до кохранівської методології. Мета-аналіз трьох включених випробувань показав, що едаравон може зменшити неврологічне порушення після гострого ішемічного інсульту, але цей результат слід тлумачити обережно через невелику кількість учасників та помірну якість випробувань.

У жодному з включених випробувань не було зареєстровано попередньо визначеної первинної кінцевої точки, смерті чи інвалідності, оцінюваної за допомогою модифікованої шкали Ренкіна протягом періоду спостереження. В усіх дослідженнях пацієнти мали неврологічний дефіцит. В дослідженні Otomo 2003 тривалість спостереження становила 12 місяців після початку, в дослідженні Zhang 2007 — 28 днів після початку лікування, а в дослідженні Zhou 2007 — 14 днів після початку лікування.

Тільки в дослідженні Otomo 2003 повідомлялось про смерть. Можливо, що в інших двох дослідженнях брали участь пацієнти лише з легким ступенем інсульту або що автори намагалися підкреслити позитивну роль едаравону, не повідомляючи про смерть, або

що протягом короткого періоду спостереження не було смертей. Нестача повідомлень про смерть є головною методологічною проблемою. Звіти рандомізованих випробувань мають відповідати вимогам консенсусу CONSORT ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)) стосовно необхідності повідомляти про всі клінічно значущі результати, включаючи смерть.

В дизайні та проведенні включених випробувань були визначені деякі методологічні недоліки: В дослідженні Otomo 2003 повідомлялось про випадковий розподіл учасників, але метод рандомізації не був вказаний; в дослідженні Zhou 2007 повідомлялось про те, що метод рандомізації був автоматизований, а в дослідженні Zhang 2007 розподіл на групи був здійснений групи за допомогою таблиці випадкових чисел (ми отримали цю інформацію від авторів дослідження).

У жодному з трьох випробувань не повідомлялося про приховування розподілу, отже вони були визнані випробуваннями з незрозумілим приховуванням розподілу. Для засліплення всі три випробування використовували плацебо. Дослідження Otomo 2003 використовувало аналіз даних залежно від призначеного втручання, дослідження Zhou 2007 — аналіз найгіршого варіанту, а в дослідженні Zhang 2007 не була вказана інформація про застосування аналізу даних залежно від призначеного втручання. В двох випробуваннях (Otomo 2003; Zhou 2007) повідомлялось про низку випадків вибуття, випробування Zhang 2007 не надало таких даних. Ці випробування мали лише помірну якість, що, можливо, призвело до систематичної помилки відхилення відбору або систематичної помилки, пов'язаної з ходом дослідження, внаслідок чого ефект едаравону перебільшувався. Крім того, в китайській літературі (Vickers 1998) опублікована незвично висока частка випробувань з позитивними результатами і два з трьох включених

випробувань були проведені в Китаї та опубліковані китайською мовою.

Всі три випробування повідомляли про небажані явища, а відмінності між групою лікування та контрольною групою були відсутні. Проте розмір вибірки був занадто малим, а два випробування не забезпечили достатньо тривалий період спостереження, тому ці випробування можуть не відобразити довгостроковий ефект втручання.

Ефективність та безпека едаравону при гострому ішемічному інсульті певною мірою вплинула на помірну якість включених досліджень. Тому необхідне подальше проведення рандомізованих контрольованих досліджень з належним дизайном з широко застосовуваними кінцевими точками.

## **ВИСНОВКИ АВТОРІВ**

### **Значення для клінічної практики**

Ризик систематичної помилки у включених випробуваннях був помірним, а вибірка була невеликою. Отже, хоча дані в цьому огляді вказують на ефективність лікування едаравоном при гострому ішемічному інсульті, для підтвердження цієї тенденції необхідне подальше проведення великих якісних випробувань.

### **Значення для проведення досліджень**

Результати цього огляду дозволяють припустити, що едаравон може зменшити ступінь неврологічного порушення при лікуванні гострого ішемічного інсульту. Однак оскільки спостережувані ефекти можуть бути пов'язані з систематичною помилкою, а не справжнім біологічним ефектом, подальше проведення рандомізованих контрольованих досліджень обґрунтоване, оскільки надасть можливість оцінити ефективність та безпеку застосування едаравону у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. У розробці та проведенні майбутніх досліджень слід враховувати таке.

1. Належні методи рандомізації для формування послідовності розподілу.
2. Великий розмір вибірки.
3. Належне приховування розподілу.
4. Засліплення дослідника, учасників та оцінювачів кінцевих точок.
5. Використання стандартних валідованих інструментів для оцінки кінцевих точок з метою вимірювання через декілька місяців після рандомізації.
6. Повний період спостереження всіх рандомізованих учасників.
7. Повідомлення про всі випадки смерті та небажаних явищ, критично оцінюваних шляхом стандартного моніторингу та ефективної

системи самостійного повідомлення.

## ПОДЯКА

Ми дякуємо редакційній колегії Кохранівської групи з інсульту за надання корисних коментарів.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

### Посилання на дослідження, включені до цього огляду

#### **Otomo 2003 {published data only}**

Edaravone Acute Brain Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. *Cerebrovascular Diseases* 2003;**15**:222–9.

#### **Zhang 2007 {published and unpublished data}**

Zhang M, Xu L, Deng L, Lu J, Ren H, Yang Q, et al. Efficacy and safety evaluation of edaravone injection in treatment of acute cerebral infarction: a multicenter, double-blind, and randomized controlled clinical trial. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2007; **26**(2):105–8.

#### **Zhou 2007 {published and unpublished data}**

Zhou M, Yang J, He L. Randomized controlled trial of edaravone injection in the treatment of acute cerebral infarction. *Modern Preventive Medicine* 2007;**34**:966–8.

### References to studies excluded from this review

#### **Du 2006 {published and unpublished data}**

Du L, Zhao P, Liao KL, Wang L, Le H. The influence on free radicals and correlation with serum ferritin after therapy with edaravone in acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases* 2006;**8**:546–8



**Guo 2008 {published and unpublished data}**

Guo SY, Zhang QC, Yu M, Gu SB. Clinical analysis of treatment on acute massive hemispheric infarction with edaravone, ozagrel and mannitol. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy* 2008;**25**:268–70.

**He 2007 {published data only}**

He XD, Cheng WJ, Dai SW, Wu SC, Cheng Y. Edaravone for elderly patients with acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases* 2007;**33**(5):313–5.

**Hu 2008 {published and unpublished data}**

Hu XH, Wang YK. Edaravone for acute cerebral infarction. *Journal of Southern Medical University* 2008;**28**:233–4.

**Long 2008 {published and unpublished data}**

Long W, Lu G, Ding C, Lu W. Edaravone for elderly patients with acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Gerontology* 2008;**28**:364–5.

**Shan 2009 {published data only}**

Shan RY, Zhang YH, Zhu YL. Clinical observation on edaravone for the patients with acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases* 2009;**12**(10): 4–7.

**Wang 2005a {published and unpublished data}**

Wang GF, Pu Z, Chen W, Zhou YW, Li Q. Efficacy and safety of edaravone for acute cerebral infarction. *Chinese Journal of New Drugs* 2005;**14**:1342–3.

**Wang 2005b {published data only}**

Wang GF, Pu Z, Chen W, Zhou YH, Li Q. Efficacy and safety of edaravone for acute cerebral infarction. *Chinese New Drugs Journal* 2005;**14**:1342–4.

**Wang 2006 {published data only}**

Song ZH, Du YF. Clinical evaluation of edaravone on acute cerebral infarction and effects on cats. Shandong University Master's Thesis 2006.

**Wang 2007 {published and unpublished data}**

Wang WP, Niu GZ, Jin S, Jiang L, Jiang MH. Clinical observation on the therapeutic effect of edaravone on cerebral infarction. *Chinese*

*Journal of Hospital Pharmacy* 2007;**24**:154–6.

**Xu 2008a {published and unpublished data}**

Xu JH, Hu WL. Clinical study about combined treatment of ozagrel and edaravone for progressing stroke. *Shandong Medical Journal* 2008;**48**:68–9.

**Xu 2008b {published and unpublished data}**

Xu Y, Tan L. Edaravone for acute cerebral infarction and influence on serum phosphatides acid. *Shandong Medical Journal* 2008;**48**:82–3.

**Yang 2006a {published data only}**

Yang YZ, Tang LL, Shi XL, Fu J. Edaravone for acute cerebral infarction. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui* 2006; **41**:99–101.

**Yu 2007 {published data only}**

Yu L, Yang LH, Liu YH. Edaravone of acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Gerontology* 2007;**27**:2440–1.

**Zhang 2006 {published and unpublished data}**

Zhang ZY, Huang XM, He YZ, Ding LM. Influence and significance of edaravone on serum C-reactive protein level in acute cerebral infarction patients. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy* 2006;**23**:336–7.

**References to studies awaiting assessment**

**Di 2004 {published data only}**

Di Q, Ge JQ, Chen DW. Therapeutic effect of edaravone on the patients with acute cerebral infarction. *Journal of Clinical Neurology* 2004;**11**:184–6.

**Gu 2005 {published data only}**

Gu X, Ding XS, Di Q, Zhao ZX, Chen JH, Li JH. Efficacy evaluation of edaravone injection in treatment of acute cerebral infarction. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2005;**25**:113–5.

**Minematsu 2009 {published data only}**

Minematsu K, Yamaguchi T, Origasa H, Hashi K, Kobayashi S, Ezura M, et al. Edaravone in combination with argatroban for the treatment of acute atherothrombotic brain infarction: the Edaravone Argatroban Stroke Therapy (EAST)

study. *Stroke* 2009;**40**(4):e106.

**Zhou 2007a {published and unpublished data}**

Zhou Y, Xiao Y, Chen R. The clinical research of moderate hypothermia and radical scavenger in the treatment of cerebral infarction. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases* 2007;**24**(5):590–2.

**References to ongoing studies**

**Goel 2009 {published data only}**

Goel D. ECCT-HIS: Edaravone-Citicoline Comparative Trial in Head injury and Stroke. <http://www.strokecenter.org/trials/TrialDetail.aspx?tid=789>.

**Mitsubishi Tanabe 2010 {published data only}**

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Safety and pharmacokinetics of MCI-186 in subjects with acute ischemic stroke. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00821821>.

**Additional references**

**Abe 1988**

Abe K, Yuki S, Kogure K. Attenuation of ischemic and post-ischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke* 1988;**19**(4):480–5. [MEDLINE: 2834836]

**AHA 2007**

Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics - 2007 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;**115**(5):e69–171. [MEDLINE: 17194875]

**EAIS Group 2003**

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. *Cerebrovascular Diseases* 2003;**15**(3): 222–9. [MEDLINE: 12715790]

**Egger 1997**

Egger M, Davey-Smith G, Schneider M, Minder

C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;**315**(7109):629–34.

**Green 2005**

Green AR, Ashwood T. Free radical trapping as a therapeutic approach to neuroprotection in stroke: experimental and clinical studies with NXY-059 and free radical scavengers. *Current Drug Targets. CNS and Neurological Disorders* 2005; **4**(2):109–18. [MEDLINE: 15857295]

**Hatano 1976**

Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization* 1976;**54**(5):541–53. [MEDLINE: 1088404]

**Higgins 2003**

Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;**327**(7414): 557–60.

**Higgins 2008**

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

**Lapchak 2010**

Lapchak PA. A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: is edaravone an effective neuroprotective therapy?. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2010;**11**:1753–63.

**Li 2009**

Li L, Zhou YA. Meta-analysis of edaravone in treatment of acute cerebral infarction. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology* 2009;**18**(6):411–3.

**Liu 2007**

Liu M, Wu B, Wang WZ, Lee LM, Zhang SH, Kong LZ. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies. *Lancet Neurology* 2007;**6**:456–64. [DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70004-2]

**Nishi 1989**

- Nishi H, Watanabe T, Sakurai H, Yuki S, Ishibashi A. Effect of MCI-186 on brain edema in rats. *Stroke* 1989;**20**(9): 1236–40. [MEDLINE: 2505409]
- Oishi 1989**  
Oishi R, Itoh Y, Nishibori M, Watanabe T, Nishi H, Saeki K. Effect of MCI-186 on ischemia-induced changes in monoamine metabolism in rat brain. *Stroke* 1989;**20**(11): 1557–64. [MEDLINE: 2815191]
- Qin 2010**  
Qin XG, Du YM. Meta-analysis on the effect of treatment of acute cerebral infarction with edaravone. *Medical Recapitulate* 2010;**16**:2864–6.
- RevMan 2011 [Computer program]**  
The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.
- Sandercock 2008**  
Sandercock PAG, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. [DOI: 10.1002/14651858.CD000029.pub2]
- Sulter 1999**  
Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke* 1999;**30** (8):1538–41. [MEDLINE: 10436097]
- Vickers 1998**  
Vickers A, Goyal N, Harland R, Rees R. Do certain countries produce only positive results? A systematic review of controlled trials. *Controlled Clinical Trials* 1998;**19**: 159–66.
- Wardlaw 2003**  
Wardlaw JM, del Zoppo G, Yamaguchi T, Berge E. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. [DOI: 10.1002/ 14651858.CD000213; MEDLINE: 12917889]
- Watanabe 1994**  
Watanabe T, Yuki S, Egawa M, Nishi H. Protective effects of MCI-186 on cerebral ischemia: possible involvement of free radical scavenging and antioxidant actions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994;**268**(3): 1597–604. [MEDLINE: 8138971]
- Yamamoto 1996**  
Yamamoto Y, Kuwahara T, Watanabe K, Watanabe K. Antioxidant activity of 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin- 5-one. *Redox Report* 1996;**2**:333–8.
- Yamamoto 1997**  
Yamamoto T, Yuki S, Watanabe T, Mitsuoka M, Saito K, Kogure K. Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia. *Brain Research* 1997;**762**(1-2):240–2. [MEDLINE: 9262182]
- Yang 2006b**  
Yang Q-W, Liu M, Zhang S-H, Wu B. Edaravone for acute cerebral infarction: a systematic review. *Chinese Evidence-Based Medicine* 2006;**1**:18–22.
- \* Indicates the major publication for the study

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ДОСЛІДЖЕНЬ

### Характеристики включених досліджень [розташованих за ID дослідження]

#### Otomo 2003

Методи	РКВ: повідомлялось про випадковий розподіл, але метод рандомізації та приховування не були вказані ІТТ-аналіз: дані були піддані аналізу даних залежно від призначеного втручання Втрати для спостереження: відсутні
Учасники	Критерії включення: (1) госпіталізація протягом 72 годин після початку ішемічного інсульту, включаючи як тромботичний, так і емболічний інсульт, і (2) рівень свідомості у діапазоні від 0 (при свідомості) до 30 (здатність до пробудження за допомогою механічних або вербальних подразників) Критерії виключення: не повідомлені Країна: Японія 252 учасники (125 в групі лікування, 127 в групі контролю) Порівнянність: вік, стать, час отримання лікування після початку інсульту, рівень свідомості до лікування, сукупний показник неврологічного дефіциту перед лікуванням, супутні захворювання, результати КТ чи МРТ, проведеної перед лікуванням Час отримання лікування після настання інсульту не вказаний
Втручання	Лікування: едаравон 30 мг двічі на добу протягом 14 днів Контроль: плацебо двічі на добу протягом 14 днів
Кінцеві точки	Порівняння із використанням модифікованої шкали Ранкіна були проведені за допомогою критеріїв суми рангів Уїлкоксона, причому критерій значущості був встановлений на рівні 5% (двосторонній).
Примітки	Спостереження: 12 місяців

#### **Ризик систематичної помилки**

Систематична помилка	Висновок автора	Обґрунтування висновку
Формування випадкових послідовностей (систематична похибка відбору)	Низький ризик	Повідомлялось про випадковий розподіл, але метод рандомізації та приховування не були описані
Приховування розподілу (систематична похибка відбору)	Невизначений ризик	Випадковий розподіл не був вказаний

Засліплення (систематична помилка, пов'язана з ходом дослідження, та систематична помилка, пов'язана з виявленням результату) Всі кінцеві точки	Низький ризик	Повідомлялось про засліплення, але його метод не був описаний
--	---------------	---

**Zhang 2007**

Методи	РКВ: повідомлялось про випадковий розподіл, а метод рандомізацій був визначений за допомогою комп'ютеру. Приховування не було вказане ІТТ-аналіз: не вказаний Втрати для спостереження: відсутні
Учасники	Критерії включення: початок протягом 72 годин, ішемічний інфаркт в каротидному басейні, вік від 18 до 70 років, рівень свідомості за ESS більше 6 балів, показник ESS менше 80 балів, перший інсульт або рецидивуючий інсульт у пацієнтів, у яких параліч кінцівок не впливає на оцінку неврологічної функції, підписана форма інформованої згоди, стаціонарне лікування та клінічний діагноз гострого ішемічного інсульту (підтверджений КТ) Критерії виключення: алергія, прийом інших відповідних засобів для захисту мозку, участь в інших клінічних випробуваннях протягом 3 місяців, порушення функції печінки, нирок або серця, неписьменність, деменція, психічна хвороба, серйозні захворювання інших систем, вагітність, планування вагітності та годування груддю, погана комплаєнтність Країна: Китай 202 учасники (100 в групі лікування, 102 в групі контролю) Порівнянність: вік, стать, маса тіла, час отримання лікування після настання інсульту, комбінована терапія Час початку лікування після настання інсульту не вказаний
Втручання	Лікування: едаравон 30 мг двічі на добу протягом 14 днів Контроль: фізіологічний розчин двічі на добу протягом 14 днів Обидві групи: та сама базисна фармакотерапія
Кінцеві точки	Кількість учасників з неврологічним поліпшенням (збільшення показників ESS і ADL >16%) через 7, 14 та 28 днів
Примітки	Спостереження: 28 днів

***Ризик систематичної помилки***

<b>Систематична помилка</b>	<b>Висновок автора</b>	<b>Обґрунтування висновку</b>
Формування випадкових послідовностей (систематична похибка відбору)	Низький ризик	Повідомлялось про випадковий розподіл, а метод рандомізацій був визначений за допомогою комп'ютеру
Приховування розподілу (систематична похибка відбору)	Невизначений ризик	Повідомлялось про випадковий розподіл, але метод приховування не був описаний

<p>Засліплення (систематична помилка, пов'язана з ходом дослідження, та систематична помилка, пов'язана з виявленням результату) Всі кінцеві точки</p>	<p>Низький ризик</p>	<p>Повідомлялось про засліплення, але його метод не був описаний</p>
--	----------------------	--

**Zhou 2007**

Методи	РКВ: повідомлялось про випадковий розподіл, але метод рандомізації та приховування не були вказані ІТТ-аналіз: дані були піддані аналізу найгіршого варіанту Втрати для спостереження: відсутні
Учасники	Критерії включення: перший легкий чи середній повний тромботичний церебральний інфаркт внутрішніх сонних артерій, інсульт з повним одужанням в анамнезі, вік від 18 до 75 років, початок протягом 48 годин, рівень свідомості за ESS більше 6 балів, показник ESS менше 80 балів, клінічний діагноз гострого ішемічного інсульту (підтверджений КТ) та підписана форма інформованої згоди Критерії виключення: пухлина головного мозку, травма мозку та інші ураження мозку, ускладнені пневмонією, серцева недостатність, хронічна печінкова хвороба — підвищення рівнів аланінтрансаміназ більш ніж у 2 рази порівняно з нормою, ниркова дисфункція — підвищення рівнів креатиніну в сироватці більш ніж на 133 ммоль/л, зниження чи підвищення артеріального тиску менше 90/60 мм рт.ст. чи більше 200/110 мм рт.ст. після лікування, недавно перенесена геморагічна хвороба, важке психічне захворювання, алергія, вагітність або годування груддю Країна: Китай 44 учасники (22 в групі лікування, 22 в групі контролю) Порівнянність: вік, стать, тяжкість захворювання до лікування, неврологічний дефіцит, різниця в пошкодженні мозку Час початку лікування після настання інсульту не вказаний
Втручання	Лікування: едаравон 30 мг двічі на добу протягом 14 днів Контроль: плацебо двічі на добу протягом 14 днів Обидві групи: та сама базисна фармакотерапія
Кінцеві точки	Показники ESS та ІБ до лікування та через 14 днів лікування
Примітки	Спостереження: 14 днів

***Ризик систематичної помилки***

<b>Систематична помилка</b>	<b>Висновок автора</b>	<b>Обґрунтування висновку</b>
Формування випадкових послідовностей (систематична похибка відбору)	Низький ризик	Повідомлялось про випадковий розподіл, а метод рандомізацій був визначений за допомогою комп'ютеру
Приховування розподілу (систематична похибка відбору)	Невизначений ризик	Повідомлялось про випадковий розподіл, але метод



		приховування не був описаний
Засліплення (систематична помилка, пов'язана з ходом дослідження, та систематична помилка, пов'язана з виявленням результату) Всі кінцеві точки	Низький ризик	Повідомлялось про засліплення, але його метод не був описаний

ADL: повсякденна діяльність

ІБ: індекс Бартеля

КТ: комп'ютерна томографія

ESS: європейська шкала оцінки інсульту  
ІТТ: призначене лікування  
МРТ: магнітно-резонансна томографія  
РКВ: рандомізоване контрольоване випробування

**Характеристики виключених досліджень [розташованих за ID дослідження]**

Дослідження	Причина виключення
Du 2006	Не є РКВ
Guo 2008	Не є РКВ
He 2007	Не є РКВ
Hu 2008	Не є РКВ
Long 2008	Не є РКВ
Shan 2009	Не є РКВ
Wang 2005a	Не є РКВ
Wang 2005b	Не є РКВ
Wang 2006	Не є РКВ
Wang 2007	Не є РКВ
Xu 2008a	Не є РКВ
Xu 2008b	Не є РКВ
Yang 2006a	Не є РКВ
Yu 2007	Не є РКВ
Zhang 2006	Не є РКВ

РКВ: рандомізоване контрольоване випробування

## Характеристики досліджень, що очікують на оцінювання [розташованих за ID дослідження]

### Di 2004

Методи	РКВ: повідомлялось про випадковий розподіл, але метод рандомізації та приховування не були вказані Засліплення: подвійне сліпе ІТТ-аналіз: не вказаний Втрати для спостереження: відсутні
Учасники	Критерії включення: церебральний інфаркт в каротидному басейні, підтверджений КТ або МРТ, проведеною для виключення церебральних крововиливів, перший випадок інсульту або рецидивуючий інсульт, при якому параліч кінцівок не впливає на оцінку неврологічної функції, вік від 40 до 80 років, будь-яка стать, рівень свідомості за ESS більше 6 балів, показник ESS менше 80 балів протягом перших 48 годин від початку, відсутність системних ускладнень, підписана форма інформованої згоди Критерії виключення: серйозна дисфункція серця, печінки та легень, інші органічні захворювання головного мозку, серйозна психічна хвороба, деменція та алергія Країна: Китай 70 учасників (35 в групі лікування, 35 в групі контролю) Порівнянність: вік, стать, курс, показник ADL, показник ESS, супутні захворювання, місце інфаркту Час отримання лікування після настання інсульту не вказаний
Втручання	Лікування: едаравон 30 мг двічі на добу протягом 14 днів плюс базисне лікування протягом 21 дня Контроль: плацебо двічі на добу протягом 14 днів плюс базисне лікування протягом 21 дня
Кінцеві точки	Ефективність визначали за збільшенням показників ESS та ADL Розраховується таким чином: збільшення показників = (бали після лікування - бали до лікування) / (100 балів до лікування) * 100%
Примітки	Спостереження: 21 день

### Gu 2005

Методи	РКВ: повідомлялось про випадковий розподіл, але метод рандомізації та приховування не були вказані Засліплення: подвійне сліпе ІТТ-аналіз: не вказаний Втрати для спостереження: 7
Учасники	Критерії включення: церебральний інфаркт в каротидному басейні, підтверджений КТ або МРТ, проведеною для виключення церебральних крововиливів, перший випадок інсульту або рецидивуючий інсульт, при якому параліч кінцівок не впливає на оцінку неврологічної функції, вік від 18 до 80 років, будь-яка стать, рівень свідомості за ESS

	<p>більше 6 балів, показник ESS менше 80 балів протягом перших 48 годин від початку, відсутність системних ускладнень, підписана форма інформованої згоди</p> <p>Критерії виключення: незрозумілі</p> <p>Країна: Китай</p> <p>213 учасників (109 в групі лікування, 104 в групі контролю)</p> <p>Порівнянність: вік, стать, курс, показник ADL, показник ESS, супутні захворювання, маса тіла, медичний анамнез</p> <p>Час отримання лікування після настання інсульту не вказаний</p>
Втручання	<p>Лікування: едаравон 30 мг двічі на добу протягом 14 днів плюс базисне лікування протягом 21 дня</p> <p>Контроль: плацебо двічі на добу протягом 14 днів плюс базисне лікування протягом 21 дня</p>

### Gu 2005 (продовження)

Кінцеві точки	Ефективність визначали за збільшенням показників ESS та ADL Розраховується таким чином: збільшення показників = (бали після лікування - бали до лікування) / (100 балів до лікування) * 100%
Примітки	Спостереження: 21 день

### Minematsu 2009

Методи	РКВ: повідомлялось про випадковий розподіл, але метод рандомізації та приховування не були вказані Засліплення: незрозуміле ІТТ-аналіз: незрозумілий Втрати для спостереження: незрозумілі
Учасники	Критерії включення: незрозумілі Критерії виключення: незрозумілі Країна: Японія 808 учасників (406 була призначена комбінована терапія, а 402 — монотерапія) Порівнянність: базові характеристики були порівнянними між групами, включаючи вихідний показник за шкалою оцінки інсульту Національного інституту здоров'я Час початку лікування протягом 24 годин після початку інсульту
Втручання	Лікування: комбінована терапія аргатробан плюс едаравон Контроль: аргатробан у вигляді монотерапії
Кінцеві точки	Ефективність визначали за часткою результатів від 0 до 1 за модифікованою шкалою Ренкіна через 90 днів і частотою СВМК протягом перших 3 тижнів
Примітки	Спостереження: 90 днів

### Zhou 2007a

Методи	РКВ: повідомлялось про випадковий розподіл, але метод рандомізації та приховування не були вказані Засліплення: не вказане ІТТ-аналіз: не вказаний Втрати для спостереження: відсутні
Учасники	Критерії включення: початок протягом від 6 годин до 3 днів, клінічний діагноз гострого ішемічного інсульту (підтверджений КТ) Критерії виключення: внутрішньочерепний крововилив, просте порушення координації або втрата свідомості, поліорганна недостатність, злоякісна пухлина, АТ >180/110 мм рт. ст. Країна: Китай 60 учасників (30 в групі лікування, 30 в групі контролю)

	Порівнянність: вік, стать, схожі ускладнення, більша кількість чоловіків, ніж жінок Ступінь тяжкості інсульту не був повідомлений Час отримання лікування після настання інсульту не вказаний
Втручання	Лікування: акантопанакс 80 мл один раз на добу плюс урокіназа 0,1 МЕ двічі на добу протягом 14 днів Контроль: базисне лікування двічі на добу протягом 14 днів

## Zhou 2007a (продовження)

Кінцеві точки	Кількість учасників з неврологічним поліпшенням (встановлюється за власним визначенням дослідників, подібним до MESSS) через 14 днів
Примітки	Спостереження: 14 днів

ADL: повсякденна діяльність

АТ: артеріальний тиск

КТ: комп'ютерна томографія

ESS: європейська шкала оцінки інсульту

ІТТ: призначене лікування

MESSS: модифікована єдинбурзька-скандинавська шкала оцінки інсульту

MPT: магнітно-резонансна томографія

НИН: Національні інститути здоров'я

РКВ: рандомізоване контрольоване випробування

СВМК: спонтанний внутрішньомозковий крововилив

## Характеристики триваючих досліджень [розташованих за ID дослідження]

### Goel 2009

Назва випробування	Порівняльне дослідження едаравону та цитиколіну у лікуванні травми голови та інсульту
Методи	РКВ ІТТ-аналіз: незрозумілий Втрати для спостереження: незрозумілі
Учасники	Критерії включення: госпіталізація впродовж 24 годин після гострої травми голови або ішемічного інсульту, показник за шкалою Університету Глазго для оцінки коми менше 8 у випадку нормальної КТ після травми голови Критерії виключення: отримання пірацетаму або тромболітичного засобу, геморагічне ураження, потреба в оперативному втручанні, рецидивуючий інсульт, можливість смерті протягом 72 годин Країна: Індія
Втручання	Пацієнти будуть рандомізовані на 3 групи. Перша група буде отримувати едаравон (група E), друга — цитиколіно (група C), а третя буде контрольною групою (група B). Стандартна схема прийому едаравону та цитиколіну буде використовуватися відповідно до старих досліджень: едаравон в дозі 30 мг кожні 12 годин у вигляді внутрішньовенної інфузії впродовж 60 хвилин протягом 14 днів

	та пероральний цитиколін в дозі 500 мг двічі на добу протягом 6 тижнів
Кінцеві точки	Модифікована шкала Ренкіна, шкала Університету Глазго для оцінки коми та шкала тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США при госпіталізації та через 90 днів
Дата початку	2007



## Goel 2009 (продовження)

Контактна інформація	Manish Mittal MD, кімната № 42, кафедра неврології, Гімалайський інститут, Swami Ram Nagar, Doiwala Dehradun - 248140, Індія drmanishmittal123@gmail.com; контактний email: <a href="mailto:goeld007in@yahoo.co.in">goeld007in@yahoo.co.in</a>
Примітки	

## Mitsubishi Tanabe 2010

Назва випробування	Безпека та фармакокінетика MKI-186 у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом
Методи	Розподіл: рандомізація Контроль: плацебо Класифікація кінцевих точок: дослідження безпеки Модель втручання: лікування в паралельних групах Маскування: подвійне сліпе (пацієнт, опікун, дослідник, оцінювач кінцевих точок) Первинна мета: лікування
Учасники	Критерії включення: повна функціональна незалежність до поточного інсульту (про що свідчить показник від 0 до 2 на преморбідній модифікованій шкалі Ренкіна), клінічний діагноз гострого інсульту, підтверджений КТ, проведеною для виключення церебральних крововиливів, настання симптомів протягом 1-24 годин після початку інфузії досліджуваного препарату, вимірюваний дефіцит на шкалі NIHSS (про що свідчить показник від 3 до 15), повна свідомість (тобто, бал за пунктом 1a NIHSS = 0), дійсна письмова інформована згода, отримана від пацієнта чи родича або законного представника, якщо пацієнт при повній свідомості (тобто, бал за пунктом 1a NIHSS = 0), але не в змозі читати та/або підписати ICF, відповідно до вимог державного законодавства та місцевої ЕРО Критерії виключення: висока вірогідність того, що пацієнт не завершить курс інфузій досліджуваного препарату та/або отримає активне медичне лікування протягом цього періоду через важкий клінічний стан, тяжка хвороба з очікуваною тривалістю життя менше 6 місяців, маса тіла від 120 кг, застосування rTPA або інших тромболітичних засобів (таких, як урокіназа, стрептокіназа, ретеплаза, тенектеплаза) протягом попередніх 24 годин, імовірність заборонених супутніх втручань, таких як судинна хірургія, аортокоронарне шунтування (АКШ), заміна клапанів або каротидная ендартеректомія (КЕЕ), ознаки церебральної грижі, сплутуючі неврологічні захворювання, такі як деменція, CADASIL, хвороба моя-моя або розшарування сонної артерії, інсульт протягом останніх 3 місяців (примітка: пацієнтам, котрі нещодавно перенесли ТІА, в яких показник за преморбідною mRS до інсульту становив від 0 до 2, буде

	<p>дозволено вступити в дослідження), ознаки на знімках візуалізації при госпіталізації, що вказують інфаркт, який охоплює &gt;1/3 області СМА, або на ураження всієї області ПМА або на оклюзії внутрішніх сонних артерій (ВСА) без супутньої окремої оклюзії середньої мозкової артерії (через складність розрізнення хронічних та гострих уражень ВСА у таких пацієнтів), патологія окрім церебрального інфаркту на знімках візуалізації при госпіталізації (наприклад, ВМК або СВМК, АВМ, церебральна аневризма чи церебральна пухлина), поточне або попереднє відоме надмірне споживання алкоголю або залежність від алкоголю, поточне відоме застосування заборонених лікарських засобів або залежність від них, участь у попередньому клінічному дослідженні впродовж 30 днів, відсутність змоги чи бажання регулярно відвідувати клініку для контрольних візитів, будь-які інші стани, які, на думку дослідника, роблять пацієнта непридатним для включення в дослідження, поточна вагітність або планування вагітності (жінки) або відмова використовувати ефективну контрацепцію протягом 3 місяців після завершення лікування (чоловіки та жінки)</p>
Втручання	<p>МСІ-186: експериментальний препарат  Втручання: препарат: МСІ-186  Плацебо: плацебо в якості компаратора  Втручання: препарат: плацебо</p>

## Mitsubishi Tanabe 2010 (продовження)

Кінцеві точки	MCI-186: експериментальний препарат Втручання: препарат: MCI-186
Дата початку	Лютий 2009 р.
Контактна інформація	Ідентифікатор в системі ClinicalTrials.gov: NCT00821821
Примітки	

ПМА: передня мозкова артерія

АВМ: артеріовенозна мальформація

CADASIL: церебральна аутосомно-домінантна артеріопатія з субкортикальними інфарктами і лейкоенцефалопатією

КТ: комп'ютерна томографія

GCS: шкала Університету Глазго для оцінки коми

ICF: форма інформованої згоди

ВМК: внутрішньомозковий крововилив

ЕРО: Експертна рада організації

ІТТ: призначене лікування

СМА: середня мозкова артерія

mRS: модифікована шкала Ренкіна

NIHSS: шкала тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США

РКВ: рандомізоване контрольоване випробування

rТАП: рекомбінантний тканинний активатор плазміногену

САК: субарахноїдальний крововилив

ТІА: транзиторна ішемічна атака

## ДАНИ ТА АНАЛІЗИ

### Порівняння 1. Едаварон проти контролю

Кінцева точка або назва підгрупи	Кількість досліджень	Кількість учасників	Статистичний метод	Розмір ефекту
1 Покращення неврологічного дефіциту в кінці лікування	3	496	Відношення ризиків (М-Х, фіксов., 95%-ний ДІ)	1,99 [1,60, 2,49]
1.1MRS	1	250	Відношення ризиків (М-Х, фіксов., 95%-ний ДІ)	2,25 [1,19, 4,24]
1.2ESS	2	246	Відношення ризиків (М-Х, фіксов., 95%-ний ДІ)	1,93 [1,54, 2,43]

### Порівняння 2. Смерть з будь-якої причини протягом перших двох тижнів лікування та впродовж всього періоду спостереження

Кінцева точка або назва підгрупи	Кількість досліджень	Кількість учасників	Статистичний метод	Розмір ефекту
1 Смерть з будь-якої причини протягом перших двох тижнів лікування та впродовж всього періоду спостереження	1	250	Відношення ризиків (М-Х, фіксов., 95%-ний ДІ)	0,8 [0,22, 2,91]

**Аналіз 1.1. Порівняння 1 Едаравон проти контролю, Кінцева точка 1 Зменшення ступеня неврологічного дефіциту в кінці лікування.**

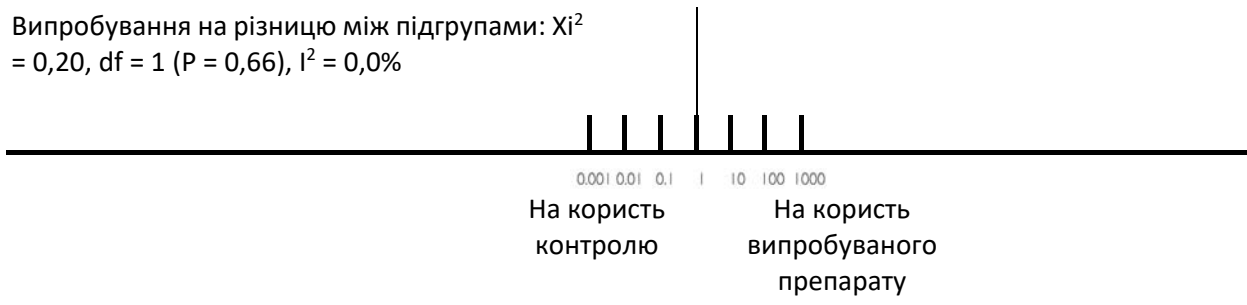
Огляд: Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту

Порівняння: 1 Едаравон проти контролю

Кінцева точка: 1 Покращення неврологічного дефіциту в кінці лікування

Дослідження або підгрупа	Едаравон N	Контроль N	Відношення ризиків М-Х, фіксов., 95%-ний ДІ	Маса	Відношення ризиків М-Х, фіксов., 95%-ний ДІ
1 MRS					
Otomo 2003	27/125	12/125	■ 19,2%		2,25 [1,19, 4,24]
<b>Проміжний підсумок (95%-ний ДІ)</b>	<b>125</b>	<b>125</b>	<b>◆ 19,2%</b>		<b>2,25 [1,19, 4,24]</b>
Загальна кількість явищ: 27 (едаравон), 12 (контроль)					
Гетерогенність: не застосовується					
Випробування на загальний ефект: Z = 2,51 (P = 0,012)					
2 ESS					
Zhang 2007	78/100	38/102	■ 60,1%		2,09 [1,59, 2,75]
Zhou 2007	19/22	13/22	■ 20,8 %		1,46 [0,99, 2,15]
<b>Проміжний підсумок (95%-ний ДІ)</b>	<b>122</b>	<b>124</b>	<b>◆ 80,8%</b>		<b>1,93 [1,54, 2,43]</b>
Загальна кількість явищ: 97 (едаравон), 51 (контроль)					
Гетерогенність: $\chi^2 = 2,35$ , df = 1 (P = 0,13); $I^2 = 57\%$					
Випробування на загальний ефект: Z = 5,66 (P < 0,00001)					
<b>Всього (95%-ний ДІ)</b>	<b>247</b>	<b>249</b>	<b>◆ 100,0%</b>		<b>1,99 [1,60, 2,49]</b>
Загальна кількість явищ: 124 (едаравон), 63 (контроль)					
Гетерогенність: $\chi^2 = 2,75$ , df = 2 (P = 0,25); $I^2 = 27\%$					
Випробування на загальний ефект: Z = 6.07 (P < 0,00001)					

Випробування на різницю між підгрупами:  $\chi^2$   
= 0,20, df = 1 (P = 0,66),  $I^2$  = 0,0%



**Аналіз 2.1. Порівняння 2 Смерть з будь-якої причини протягом перших двох тижнів лікування та впродовж всього періоду спостереження, Кінцева точка 1 Смерть з будь-якої причини протягом перших двох тижнів лікування та впродовж всього періоду спостереження.**

Огляд: Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту

Порівняння: 2 Смерть з будь-якої причини протягом перших двох тижнів лікування та впродовж всього періоду спостереження

Кінцева точка: 1 Смерть з будь-якої причини протягом перших двох тижнів лікування та впродовж всього періоду спостереження



## ДОДАТКИ

### Додаток 1. Стратегія пошуку в базі даних MEDLINE (Ovid) (англійською мовою)

1. cerebrovascular disorders/ АБО basal ganglia cerebrovascular disease/ АБО exp brain ischemia/ АБО carotid artery diseases/ АБО carotid artery thrombosis/ АБО intracranial arterial diseases/ АБО cerebral arterial diseases/ АБО exp "intracranial embolism and thrombosis"/ АБО exp stroke/
2. (isch?emi\$ adj6 (stroke\$ АБО apoplex\$ АБО cerebral vasc\$ АБО cerebrovasc\$ АБО cva АБО attack\$)).tw.
3. ((brain АБО cerebr\$ АБО cerebell\$ АБО vertebrobasil\$ АБО hemispher\$ АБО intracran\$ АБО intracerebral АБО infratentorial АБО supratentorial АБО middle cerebr\$ АБО mca\$ АБО anterior circulation) adj5 (isch?emi\$ АБО infarct\$ АБО thrombo\$ АБО emboli\$ АБО occlus\$ АБО hypoxi\$)).tw.
4. tia\$1.tw
5. 1 АБО 2 АБО 3 АБО 4
6. (edaravon\$ АБО norphenazone АБО MCI-186 АБО MCI186 АБО N demethylphenazone АБО norantipyrine АБО radicut).tw.
7. 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one.tw.
8. 1-phenyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-one.tw.
9. Antipyrine/aa [Analog & Derivatives]
10. 6 АБО 7 АБО 8 АБО 9
11. 5 і 10
12. Обмежити 11 людьми



## **Додаток 2. Стратегія пошуку в базі даних EMBASE (Ovid) (англійською мовою)**

1. cerebrovascular disease/ АБО cerebral artery disease/ АБО cerebrovascular accident/ АБО stroke/ АБО vertebrobasilar insufficiency/ АБО carotid artery disease/ АБО exp carotid artery obstruction/ АБО exp brain infarction/ АБО exp brain ischemia/ АБО exp occlusive cerebrovascular disease/
2. stroke patient/ АБО stroke unit/
3. (isch?emi\$ adj6 (stroke\$ АБО apoplex\$ АБО cerebral vasc\$ АБО cerebrovasc\$ АБО cva АБО attack\$)).tw.
4. ((brain АБО cerebr\$ АБО cerebell\$ АБО vertebrobasil\$ АБО hemispher\$ АБО intracran\$ АБО intracerebral АБО infratentorial АБО supratentorial АБО middle cerebr\$ АБО mca\$ АБО anterior circulation) adj5 (isch?emi\$ АБО infarct\$ АБО thrombo\$ АБО emboli\$ АБО occlus\$ АБО hypoxi\$)).tw.
5. tia\$1.tw.
6. 1 АБО 2 АБО 3 АБО 4 АБО 5
7. Norphenazone/
8. (edaravon\$ АБО norphenazone АБО MCI-186 АБО MCI186 АБО N demethylphenazone АБО norantipyrene АБО radicut).tw.
9. 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one.tw.
10. 1-phenyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-one.tw.
11. 7 АБО 8 АБО 9 АБО 10
12. 6 і 11
13. Обмежити 12 людьми

## **ВНЕСОК АВТОРІВ**

- Проект протоколу: Feng Shejun, Yang Qingwei, Liu Ming
- Розробка стратегії пошуку: Feng Shejun, Li Weizheng, Yuan Wenming
- Пошук випробувань: Feng Shejun, Li Weizheng, Yuan Wenming
- Отримання копій документації випробувань: Feng Shejun, Li Weizheng, Yuan Wenming
- Відбір випробувань для включення: Feng Shejun, Li Weizheng, Liu Ming
- Вилучення даних: Feng Shejun, Li Weizheng
- Внесення даних в RevMan: Feng Shejun, Li Weizheng
- Виконання аналізу: Feng Shejun, Li Weizheng
- Інтерпретація аналізу: Feng Shejun, Liu Ming
- Підготовка проекту останнього огляду: Feng Shejun, Yang Qingwei, Liu Ming, Li Weizheng, Zhang Shihong, Wu Bo, Yuan Wenming, Li Juntao
- Оновлення огляду: Feng Shejun, Yuan Wenming, Yang Qingwei

## **ЗАЯВИ ПРО КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ**

**Невідомо.**

## **ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ**

### **Внутрішні джерела**

- Китайський Кохранівський центр, Китай.

### **Зовнішні джерела**

- Жодних джерел фінансування не надано

## **КЛЮЧОВІ СЛОВА**

### **Медичні предметні рубрики (MeSH)**

Антипірин [\*аналоги та похідні; терапевтичне застосування]; ішемія головного мозку [ускладнення]; поглиначі вільних радикалів [терапевтичне застосування]; нейропротективні засоби [\*терапевтичне застосування]; рандомізовані контрольні випробування в якості теми; Інсульт [\*фармакотерапія; етіологія]

### **Контрольні слова MeSH**

Люди