

Перспективні терапевтичні цілі для захисту мозку в разі гострої ішемії

Л. А. Дзяк, О. С. Цуркаленко, В. М. Сук

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Гостре порушення мозкового кровообігу ініціює каскад біохімічних реакцій, з-поміж яких провідну роль відіграють процеси вільнорадикального окислення. Ключовою ланкою лікування цих станів є реперфузійна терапія, проведення якої тісно пов'язане з проблемою нейропротекції. Перспективним напрямом лікування ішемічного інсульту може вважатися застосування фармакологічних препаратів, здатних включитися в систему захисту мозку від окислювального стресу та запобігати процесам вільнорадикального окислення. Едаравон – новий низькомолекулярний поглинач вільних радикалів, який гальмує ішемічний каскад. У статті представлено огляд досліджень ефективності і безпеки едаравону в пацієнтів з ішемічним інсультом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемія мозку, нейропротекція, реперфузія, ішемічний каскад, едаравон.

Perspective Treatment Goals for Brain Protection in Case of Acute Ischemia

L. A. Dzyak, O. S. Tsurkalenko, V. M. Suk

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro

Conflict of interests: none

ABSTRACT. Ischemic stroke initiates a cascade of biochemical reactions, among which the processes of free radical oxidation occupy a key place. The most important place in management this disease takes reperfusion therapy, the conduct of which is closely related to the problem of neuroprotection. Use of antioxidants is a promising direction for the treatment of ischemic stroke. They have antioxidant effects and could prevent free radical processes. Edaravone is a new low molecular weight free radical scavenger, which inhibits the ischemic cascade. The article provides an overview of studies on the effectiveness and safety of edaravone in patients with ischemic stroke.

KEY WORDS: ischemia of brain, neuroprotection, reperfusion, ischemic cascade, edaravone.

Перспективные терапевтические цели для защиты мозга при острой ишемии

Л. А. Дзяк, О. С. Цуркаленко, В. М. Сук

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. Острое нарушение мозгового кровообращения инициирует каскад биохимических реакций, среди которых ведущая роль принадлежит процессам свободнорадикального окисления. Ключевым звеном лечения этих состояний является реперфузионная терапия, проведение которой тесно связано с проблемой нейропротекции. Перспективным направлением лечения ишемического инсульта может считаться применение фармакологических препаратов, способных включиться в систему защиты мозга от окислительного стресса и предотвращать процессы свободнорадикального окисления. Эдаравон – новый низкомолекулярный поглотитель свободных радикалов, тормозящий ишемический каскад. В статье представлен обзор исследований эффективности и безопасности эдаравона у пациентов с ишемическим инсультом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемия мозга, нейропротекция, реперфузия, ишемический каскад, эдаравон.

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-2-9-13

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вступ. Проблема ішемічного інсульту є вкрай актуальною з огляду на широку розповсюдженість, високу летальність, часту інвалідизацію і соціальну дезадаптацію пацієнтів. У соціально розвинених країнах це захворювання посідає третє місце в структурі причин смерті і перше – в структурі причин інвалідності. Число випадків інсульту в різних регіонах світу варіює від 1 до 4 на 1 тис. населення в рік [1-6]. Щороку в Україні реєструється понад 100 тис. інсультів, серед них частка ішемічних інсультів становить 70-85 %.

У результаті поліпшення розуміння механізмів формування ішемічного ушкодження головного мозку істотно змінилися погляди клініцистів на стратегію патогенетичного лікування ішемічного інсульту. У зв'язку із цим для забезпечення високої якості надання медичної допомоги пацієнтам із зазначеною патологією необхідно впровадити в клінічну практику сучасні стандарти, які базуються на принципах доказової медицини.

Ключовою ланкою в лікуванні ішемічного інсульту є максимально раннє проведення реперфузійної терапії. Залежно від співвідношення розмірів зони некротичного ушкодження мозку і зони порушення перфузії (пенумбри) запропоновані різні варіанти оптимізації терапевтичних втручань. Найбільшу ефективність реперфузія має у випадках переважання зони перфузійних змін над зоною ушкодження. Однак основним схваленим ревааскуляризаційним методикам – тромболізу та тромбекстракції – притаманні певні обмеження, здебільшого пов'язані з термінами надходження в стаціонар. З урахуванням цього в повсякденній клінічній практиці реперфузія і нейропротекція тісно пов'язані одне з одним і вирішення даних завдань відбувається паралельно.

Метою нейропротекторної терапії є подовження періоду терапевтичного вікна, що дозволяє розширити можливість для проведення тромболітичної терапії, зменшити розміри інфаркту мозку та захистити церебральну паренхіму від реперфузійного ушкодження [7].

Практично для кожного етапу ішемічного каскаду розроблений нейропротекторний препарат, проте дотепер у жодному мультицентровому клінічному дослідженні не було продемонстровано достатньої ефективності цих лікарських засобів. Серед основних причин негативних результатів клінічних випробувань препаратів для нейропротекції вказують гетерогенність груп дослідження, проблеми статистичної обробки отриманих результатів та недосконалість дизайну самих випробувань.

Порушення кровопостачання головного мозку ініціює каскад біохімічних реакцій, з-поміж яких ключове місце відводиться процесам вільнорадикального окислення білків, нуклеїнових кислот і ліпідів активними формами кисню (АФК). Дисбаланс між продукцією активних форм кисню і регуляторними механізмами антиоксидантного контролю, представленими ферментами антиоксидантного захисту й іншими низькомолекулярними сполуками, призводить до розвитку окислювального стресу. Надлишкове утворення АФК і виснаження ендogenous антиоксидантного потенціалу в умовах окислювального стресу спричиняє різку інтенсифікацію процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Накопичення високотоксичних продуктів окислення чинить системну ушкоджувальну дію на мембрани клітин, що призводить до ішемічного ураження головного мозку у вигляді смерті нейронів і набряку головного мозку [2, 9].

Вільні радикали, як-от гідроксильні радикали (ОН), є одним з основних факторів судинних порушень, пов'язаних з ішемією. Необхідно відзначити, що при відновленні кровотоку внаслідок уже запущеного ішемічного каскаду відбуваються збільшення продукції арахідонової кислоти й аномально високе формування вільних радикалів. Останні зумовлюють перекисне окислення жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, ушкоджуючи їх, що призводить до порушення функції нейронів [10].

У зв'язку із цим перспективним напрямом лікування ішемічного інсульту може вважатися застосування фармакологічних препаратів, здатних включитися в систему захисту мозку від окислювального стресу, запобігати вільнорадикальним процесам і забезпечувати антиоксидантну дію. Утім, попри очевидну доцільність антиоксидантної терапії в разі гіпоксії та ішемії мозку і наявність численних експериментальних доказів її ефективності, наразі зберігається дефіцит доступних для широкої клінічної практики антиоксидантних засобів, до того ж терміни і схеми їх застосування остаточно не визначені [3, 4-7].

Едаравон (1-феніл-3-метил-5-піразолон) – новий низькомолекулярний поглинач вільних радикалів, розчинний у воді і ліпідах, який легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Едаравон гальмує ранній і пізній етапи ішемічного каскаду, загибель нейронів і запобігає реперфузійному ушкодженню при гострому ішемічному інсульті. Препарат спрямований на боротьбу з різними типами пероксильних радикалів, оскільки через свою амфільність видаляє як ліпідні, так і водорозчинні пероксильні радикали як активний донор електронів. Едаравон пригнічує активацію ліпоксигеназного шляху в каскаді арахідонової кислоти і перекисне окислення фосфатидилхоліну ліпосомальних мембран *in vitro*. Таким чином, едаравон добре розподіляється як у водній фазі, де в основному утворюються радикали, так і в ліпідній, де відбуваються процеси перекисного окислення ліпідів у вигляді ланцюгової реакції за участю радикалів за допомогою індукції вторинних пероксильних радикалів, і цей препарат поглинає радикали в обох середовищах [11].

У дослідженнях *in vitro* доведено, що як активний акцептор вільних радикалів едаравон пригнічує перекисне окислення ліпідів та ушкодження клітин ендотелію судин [12]. У моделях ішемії головного мозку щурів едаравон зменшував набряк головного мозку [13, 14], пізню загибель нейронів і неврологічні порушення. Крім того, він попереджав розвиток церебрального вазоспазму в моделях субарахноїдальних крововиливів в експерименті на собаках [9].

У 2001 році едаравон був схвалений у Японії як лікарський засіб для лікування гострої фази інфаркту головного мозку. Згодом, у 2015 році, він був схвалений для лікування бічного аміотрофічного склерозу. Едаравон у вигляді внутрішньовенної інфузії застосовується в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом з метою зменшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності в повсякденному житті і функціональних порушень.

Японські автори провели багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження за участю пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, у яких лікування було розпочато протягом 72 годин після початку

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

захворювання. У дослідження було включено 252 пацієнти (125 з них отримували едаравон, 127 – плацебо). У групі едаравону було продемонстровано значне поліпшення функціональних неврологічних наслідків на 90-ту добу після гострого інсульту за модифікованою шкалою Ренкіна ($p=0,0382$). Автори дослідження зробили висновок, що едаравон може значно покращити функціональний результат лікування в порівнянні з плацебо. За даними реєстраційного дослідження, при застосуванні едаравону в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом у перші 24 години від початку захворювання в кожного третього пацієнта відзначалася повна відсутність функціональних наслідків (0 балів за модифікованою шкалою Ренкіна) [9].

Крім того, встановлено, що при застосуванні едаравону в пацієнтів з ішемічним інсультом, яким було проведено тромболізис, мали місце більш висока частота реканалізації (56,5 % проти 11,8 %) [15] і більш низькі оцінки за NIHSS на 3-й і 7-й день лікування в порівнянні з тими, хто не отримував едаравон [16].

У постмаркетинговому проспективному наглядовому дослідженні пацієнти були включені в групи аналізу безпеки й ефективності введення альтеплази протягом 4,5 годин після початку інсульту в поєднанні з едаравоном ($n=11\ 126$) і без нього ($n=8274$). Було продемонстровано перевагу поєднання альтеплази з едаравоном. За результатами дослідження був також зроблений висновок, що застосування тканинного активатора плазміногену з едаравоном зменшує частоту симптоматичних внутрішньочерепних геморагій і покращує функціональні результати в порівнянні із застосуванням тільки альтеплази [17].

Кокранівський огляд показав, що лікування гострого ішемічного інсульту з включенням препарату едаравон дає удвічі кращий результат (за шкалою Ренкіна) в порівнянні із застосуванням тільки базисної терапії [18]. Огляд був проведений за результатами пошуку в Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL), у базах даних MEDLINE (з 1950-го по 2010 рік), EMBASE (з 1980-го по 2010 рік) і в китайській базі даних доказової медицини. Ретельний аналіз отриманих даних дозволив встановити, що в цілому в групі едаравону спостерігалася збільшення частки учасників зі значним неврологічним поліпшенням у порівнянні з контрольною групою. При цьому ризик систематичної помилки у включених дослідженнях був помірним, проте вибірка була невеликою. Автори огляду дійшли висновку, що отримані дані вказують на ефективність лікування гострого ішемічного інсульту едаравоном, однак для підтвердження цієї тенденції необхідні подальші клінічні дослідження.

У 2019 році Masaya Enototo і співавт. [10] опублікували результати великого ретроспективного обсерваційного дослідження з використанням японської національної адміністративної бази даних пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які отримували ендovasкулярну реперфузійну терапію в поєднанні з едаравоном або без нього. Загалом у дослідження було включено 11 508 осіб, з них 10 281 (89,3 %) пацієнт отримував терапію едаравоном. За даними регресійного аналізу, застосування едаравону було достовірно пов'язане з більшою функціональною незалежністю при виписуванні зі стаціонару (32,3% у групі

едаравону проти 25,9 % у контрольній групі; скориговане відношення шансів 1,21; 95 % довірчий інтервал 1,03-1,41), більш низькою смертністю (9,9 % у групі едаравону в порівнянні із 17,4 % у контрольній групі; скориговане відношення шансів 0,52; 95 % довірчий інтервал 0,43-0,62) і більш низькою кількістю внутрішньочерепних крововиливів (1,4 % у групі едаравону проти 2,7 % у контрольній групі; скориговане відношення шансів 0,55; 95 % довірчий інтервал 0,37-0,82) [10]. Отримані дані дозволяють припустити, що призначення едаравону перед або одразу після ендovasкулярної реперфузійної терапії може бути перспективною терапевтичною стратегією при гострому ішемічному інсульті. Доцільним є проведення подальших рандомізованих досліджень.

Таким чином, у багатьох японських дослідженнях продемонстровано достовірну ефективність і безпеку едаравону в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом [17-20]. Однак в українській популяції дотепер недостатньо даних про ефективність едаравону в пацієнтів з ішемічним інсультом, що набуває особливої актуальності з огляду на відмінності метаболізму в представників різних рас.

Мета. Вивчити вплив призначення едаравону в перші 6-72 години гострого інсульту на відновлення неврологічних функцій в українських пацієнтів.

Матеріали і методи. Це проспективне відкрите дослідження було проведено на базі кафедри нервових хвороб і нейрохірургії факультету післядипломної освіти ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» із жовтня 2018 по березень 2019 року. До проведення всіх процедур дослідження всі пацієнти власноруч підписали інформовану згоду. Дослідження було схвалене Локальним етичним комітетом.

У дослідження були включені пацієнти з гострим ішемічним інсультом, які були госпіталізовані в часовому проміжку від 6 до 72 годин після виникнення симптомів і мали протипоказання до проведення тромбекстракції.

Критеріями виключення з дослідження були: вік до 18 років, невідомий час появи симптомів, проведена тромболітична терапія, наявність серйозної патології печінки або нирок, вагітність.

Усім учасникам було проведено детальний збір анамнезу, загальний фізикальний огляд, ретельне неврологічне обстеження, рутинні гематологічні та біохімічні аналізи, рентгенографію органів грудної клітки, електрокардіографію; при госпіталізації всі пацієнти пройшли комп'ютерну томографію (КТ). Діагноз ішемічного інсульту встановлювався згідно з визначенням BOO3. Підтипи інсульту були класифіковані за критеріями TOAST (the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [8].

Усі пацієнти, включені в дослідження, отримували інфузію едаравону 30 мг, розведеного в 100 мл фізіологічного розчину протягом 60 хвилин двічі на день упродовж 14 днів. Лікування едаравоном проводилося на тлі базисної терапії відповідно до рекомендацій. Виконувався постійний моніторинг життєво важливих функцій і побічних явищ. Збір зразків крові для оцінювання кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, рівнів гемоглобіну, гематокриту, глюкози, сечовини, креатиніну, електролітів, функції печінки та стану системи згортання крові відбувався при включенні в дослідження, на 7-й та 14-й день.

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Оцінка пацієнтів за шкалами проводилась на 7, 14, 30-й і 90-й день. Тяжкість інсульту оцінювалася за шкалами NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) і GCS (Glasgow Coma Scale). Оцінка результатів була проведена досвідченим сертифікованим рейтером із використанням MRS (Modified Rankin Scale) і BI (Barthel index). Оцінка за MRS ≤ 2 на 90-й день була розцінена як успішний результат. Отримані результати були виражені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення. Було проведено порівняння клінічних результатів (MRS та BI) на 7, 14, 30-й і 90-й день з використанням парного t-тесту. Рівень достовірності був визначений як $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Загалом 40 пацієнтів відповідали критеріям включення, з них у дослідження включено 32 пацієнти. Причинами невключення в дослідження були відмова від підписання інформованої згоди (1 пацієнт), неможливість підписати інформовану згоду через тяжкість стану (3 пацієнти), невідомий час початку симптомів захворювання (2 пацієнти), печінкова дисфункція (1 пацієнт), вогнища затемнення легеневих полів неясної етіології (можливо, новоутворення) (1 пацієнт). Вихідні клінічні характеристики пацієнтів, включених у дослідження, представлені в таблиці 1.

Сприятливий наслідок на 90-й день мали 25 (78 %) пацієнтів. Середній бал за шкалою NIHSS зменшився від вихідного $10,62 \pm 8,86$ до $6,62 \pm 7,48$ на 7-й день ($p < 0,05$), $5,12 \pm 6,03$ на 14-й день ($p < 0,05$), $4,12 \pm 4,64$ на 30-й день ($p < 0,05$) і $3,12 \pm 4,71$ на 90-й день ($p < 0,005$). Середній бал за шкалою коми Глазго (GCS) збільшився з $13,87 \pm 2,01$ при госпіталізації до $14,12 \pm 1,64$ на 7-й день ($p = 0,91$). Клінічні наслідки достовірно покращилися: середній бал за MRS знизився з вихідного $4,01 \pm 0,92$ до $3,62 \pm 1,18$ на 7-й день

($p < 0,05$), $2,87 \pm 1,55$ на 14-й день ($p < 0,05$), $2,25 \pm 1,28$ на 30-й день ($p < 0,05$) і $1,86 \pm 1,07$ на 90-й день ($p < 0,005$). Середній індекс Бартела збільшився з вихідного $40,00 \pm 30,11$ до $53,12 \pm 3,79$ на 7-й день ($p < 0,05$), $63,75 \pm 0,59$ на 14-й день ($p < 0,05$), $69,12 \pm 25,07$ на 30-й день ($p < 0,05$) і $75,62 \pm 22,86$ на 90-й день ($p < 0,005$) (табл. 2).

В одного пацієнта розвинувся прогресуючий інсульт (підвищення оцінки за шкалою NIHSS на 4 бали), при повторному КТ-скануванні було виявлено збільшення розміру інфаркту мозку.

Лікування едаравоном у цілому добре переносилося, не було зареєстровано жодних побічних явищ.

Висновки

У цьому дослідженні 25 із 32 пацієнтів (78%) мали успішний результат лікування (MRS ≤ 2) на 90-й день. Це одне з перших досліджень ефективності едаравону в пацієнтів з ішемічним інсультом в українській популяції. Було виявлено значне раннє поліпшення функціональних показників за MRS у групі едаравону. У цьому дослідженні лікування едаравоном (у дозі 30 мг двічі на день протягом 14 днів) було розпочато в часовому проміжку від 6 до 72 годин після розвитку інсульту. Більш раннє дослідження II фази також продемонструвало ефективність едаравону, призначеного протягом 72 годин після виникнення симптомів інсульту: поліпшення упродовж 14 днів було виявлено в 52 %, 62 % і 64 % пацієнтів для доз 20, 30 і 60 мг едаравону в день відповідно.

На підставі результатів цього дослідження рекомендована доза едаравону становить 30 мг двічі на день протягом 14 днів. Застосування едаравону при гострому ішемічному інсульті можна вважати безпечним, оскільки не було зареєстровано жодних побічних реакцій у пацієнтів, які перебували під нашим наглядом. У літературі є кілька повідомлень про поодинокі випадки гострої ниркової недостатності і блискавичного гепатиту, але зв'язок зазначених небажаних явищ із застосуванням едаравону не встановлений [21]. При цьому при лікуванні зазначеним препаратом бажаний ретельний моніторинг функції нирок і печінки.

Обмеженнями цього дослідження є невеликий розмір вибірки, відсутність групи плацебо і відсутність засліплення клініцистів-дослідників. Разом із тим результати проведеного дослідження в комплексі з наявними даними, отриманими при дослідженні інших популяцій, дозволяють вважати, що лікування едаравоном є безпечним та ефективним для забезпечення раннього і стійкого неврологічного поліпшення в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Необхідне проведення більш великих рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень для подальшого підтвердження отриманих результатів.

Таблиця 1. Вихідні характеристики пацієнтів

Характеристики пацієнтів	
Середній вік, років	64,15 \pm 13,72
Середній час від виникнення симптомів до початку лікування, годин	26,5 \pm 21,27
Оцінка за шкалою NIHSS >8 балів	15/32
Артеріальна гіпертензія	22/32
Інсульт в анамнезі	2/32
TIA в анамнезі	2/32
ІХС в анамнезі	4/32
Цукровий діабет	6/32
Підтип інсульту	
Атеросклероз крупних артерій	24/32
Оклюдія малих артерій	5/32
Кардіоемболічний інсульт	3/32

Таблиця 2. Клінічні наслідки пацієнтів

Шкала	День 1	День 7	День 14	День 30	День 90
NIHSS	10,62 \pm 8,86	6,62 \pm 7,48	5,12 \pm 6,03	4,12 \pm 4,64	3,12 \pm 4,71
GCS	13,87 \pm 2,01	14,12 \pm 1,64	14,5 \pm 1,06	14,5 \pm 1,34	14,5 \pm 1,34
MRS	4,01 \pm 0,92	3,62 \pm 1,18	2,87 \pm 1,55	2,25 \pm 1,28	1,86 \pm 1,07
Індекс Бартела	40,00 \pm 30,11	53,12 \pm 3,79	63,75 \pm 0,59	69,12 \pm 25,07	75,62 \pm 22,86

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. Зінченко О.М., Міщенко Т.С. Стан неврологічної служби в Україні в 2015 році. Харків, 2016. 23 с.
2. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. *Укр. мед. часопис*. 2011. 5 (85): 38-41.
3. Мищенко Т.С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25, № 1 (90): 22-24.
4. Основні показники здоров'я та медичної допомоги населенню м. Києва в 2012 році. Київ, 2013. 178 с.
5. Фартушна О.Є., Віничук С.М. Виявлення та усунення васкулярних чинників ризику – важливий напрямок первинної профілактики транзиторних ішемічних атак та/чи інсульту. *Укр. мед. часопис*. 2015. № 1 (105). І/ІІ: 23-27.
6. Хобзей Н.К., Міщенко Т.С., Голик В.А., Ипатов А.В. Эпидемиология инсульта, клинические и экспертные аспекты в Украине. *Судинні захворювання головного мозку*. 2010. № 4: 2-5.
7. Aoki J, Kimura K, Morita N, Harada M, Metoki N, Tateishi Y, et al. YAMATO Study Investigators. YAMATO Study (Tissue-Type Plasminogen Activator and Edaravone Combination Therapy). *Stroke*. 2017; 48: 712-719. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015042.
8. Chung JW, Park SH, Kim N, Kim WJ, Park JH. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc*. 2014 Aug 11; 3 (4): e001119. doi: 10.1161/JAHA.114.001119.
9. Otomo E, et al. 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: 222-229. doi: 10.1159/000069318.
10. Enomoto M, Endo A, Yatsushige H, Fushimi K, Otomo Y. Clinical Effects of Early Edaravone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke*. Vol. 50, No. 3 // doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023815. 2019; 50: 652-658.
11. Watanabe K, et al. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J Clin Biochem Nutr*. 2018 Jan; 62 (1): 20-38.
12. Watanabe T, Morita I, Nishi H, Murota S. Preventive effect of MCI-186 on 15-HPETE induced vascular endothelial cell injury in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1988; 33: 81-87.
13. Abe K, Yuki S, Kogure K. Strong attenuation of ischemic and postischemic brain edema in rats by a novel free radical scavenger. *Stroke*. 1988; 19: 480-485.
14. Nishi H, Watanabe T, Sakurai H, Yuki S, Ishibashi A. Effect of MCI-186 on brain edema in rats. *Stroke*. 1989; 20: 1236-1240.
15. Kimura K, Aoki J, Sakamoto Y, Kobayashi K, Sakai K, Inoue T, et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients – a preliminary study. *J Neurol Sci*. 2012; 313: 132-136. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.006.
16. Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, Horiguchi H, Fushimi K, Matsubara T, et al. Effects of edaravone on early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. *J Neurol Sci*. 2014; 345: 106-111. doi: 10.1016/j.jns.2014.07.018.
17. Yamaguchi T. Edaravone with and without .6 Mg/Kg Alteplase within 4.5 Hours after Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017 Apr; 26 (4): 756-765.
18. Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, et al. Edaravone for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 12: CD007230.
19. Yamashita T, Kamiya T, Deguchi K, Inaba T, Zhang H, Shang J, et al. Dissociation and protection of the neurovascular unit after thrombolysis and reperfusion in ischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2009; 29: 715-725. doi: 10.1038/jcbfm.2008.164.
20. Yang, Xiaoyang Cui, Jie Li, Canfei Zhang, Jing Zhang & Ming Liu. Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials. *Developmental Neurorehabilitation*. 2015. 18: 5, 330-335. DOI: 10.3109/17518423.2013.830153.
21. Камочі М., Сакаї Н., Кіюхара У. та ін. Гостре пошкодження нирок і едаравон при гострому ішемічному інсульті: реєстр інсульту Фукуока. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2019. № 3 (105).

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Дзяк Людмила Антонівна

Завідувачка кафедри нервових хвороб та нейрохірургії ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, професор. 9, вул. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна.

Цуркаленко Олена Сергіївна

Асистент кафедри нервових хвороб та нейрохірургії ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». Канд. мед. наук. 9, вул. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна.

Сук Володимир Михайлович

Асистент кафедри нервових хвороб та нейрохірургії ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України». 9, вул. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна.

Dzyak Liudmyla Antonivna

Head of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery Faculty of Postgraduate Education, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine. DM, professor. 9 Vernadsky st., Dnipro, 49044, Ukraine.

Tsurkalenko Olena Serhiivna

Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery Faculty of Postgraduate Education, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine. Candidate of medical science. 9 Vernadsky st., Dnipro, 49044, Ukraine.

Suk Volodymyr Mykhailovych

Assistant of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery Faculty of Postgraduate Education, Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine. 9 Vernadsky st., Dnipro, 49044, Ukraine.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO:

Дзяк Людмила Антонівна

9, вул. Вернадського, м. Дніпро, 49044, Україна. dzyak_la@dsma.dp.ua

DOI: 10.32902/2663-0338-2019-2-9-13