

КСАВРОН – БЛОКАТОР ІШЕМІЧНОГО КАСКАДУ ПРИ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

КОЖЕН РУХ МАЄ ЗНАЧЕННЯ!



Скорочена інструкція:

Склад: діючі речовини: едаравон; 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону; допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (E 223), натрію хлорид, натрію гідроксид, фосфорна кислота, вода для ін'єкцій. Лікарська форма: розчин для ін'єкцій. Показання: Полегшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності у повсякденному житті та функціональних розладів, пов'язаних з гострим ішемічним інсультом. Сповільнення прогресування функціональних розладів у хворих на бічний аміотрофічний склероз. Протипоказання: Тяжка форма ниркової недостатності. Гіперчутливість до складових лікарського засобу. Спосіб застосування та дози: Неврологічні симптоми, пов'язані з гострим ішемічним інсультом, прояви порушень повсякденної діяльності, полегшення різного роду дисфункцій: 30 мг едаравону (1 ампула) двічі на добу, вранці та ввечері, шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули слід розчинити у 100 мл 0,9% натрію хлориду. Терапію слід розпочати впродовж 24 годин після появи симптомів, тривалість лікування — не менше 14 днів. Інгібуючий вплив на прогресування дисфункції при бічному аміотрофічному склерозі (БАС): призначати 60 мг едаравону (2 ампули), шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 60 хвилин, 1 раз на добу. Перед введенням вміст ампули слід розчинити в достатньому об'ємі 0,9% натрію хлориду. Як правило, період введення лікарського засобу і період спокою у сумі становлять 28 днів і вважаються як один курс, такі курси повторюються. У пацієнтів з гострим ішемічним інсультом тривалість терапії може бути скорочена, залежно від клінічного стану пацієнта. Категорія відпуску: за рецептом. Виробник: ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника: Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. Даний матеріал призначений для медичних спеціалістів та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «Юрія-фарм» не рекомендує використовувати препарат в цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції. Перед призначенням препарату, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції виробника. Реєстраційне посвідчення: UA/16780/01/01. Наказ МОЗ, №68 від 12.01.2023.

 **ЮРІЯ-ФАРМ**

WWW.UF.UA



Сучасні та ефективні стратегії лікування гострого ішемічного інсульту едаравоном: огляд доказових даних

С.П. Московко¹, Д.П. Погорілий², Ю.В. Власійчук³

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

²КНП БМР «Білоцерківська міська лікарня № 2», Біла Церква, Україна

³КЛ «Феофанія» ДУС, Київ, Україна

Анотація. У дорослій популяції гострий ішемічний інсульт посідає 1-ше місце серед різноманітних неврологічних захворювань за частотою та інвалідизацією. Основна мета терапії полягає не тільки в попередженні розвитку повторних епізодів, але й нівелюванні наявного неврологічного дефіциту. У статті наведено результати нових систематичних оглядів та метааналізів, дані експериментальних та клінічних досліджень, які демонструють потужні властивості едаравону як поглиначка вільних радикалів, його здатність захоплювати вільні радикали кисню, сприяючи зменшенню вираженості нейрозапалення, набряку головного мозку та надмірної активації мікроглії. Блокатор ішемічного каскаду едаравон застосовують у комплексній терапії порушень мозкового кровообігу в гострий та підгострий періоди, його застосування сприяє регресу неврологічного дефіциту, дозволяє швидше досягти клінічної стабілізації, прискорити функціональне відновлення, покращити прогноз, знизивши ризик летального результату.

Ключові слова: ішемічний інсульт, едаравон, блокатор ішемічного каскаду, скевенджер вільних радикалів.

Гострий мозковий інсульт, незважаючи на значний прогрес у його профілактиці та лікуванні, залишається однією з головних причин смертності [1]. Він також є основною причиною тяжкої довготривалої інвалідності, значно обмежуючи мобільність майже половини хворих віком ≥ 65 років [1] та провокуючи значне когнітивне погіршення стану, унеможливаючи вербальне спілкування та простіше самообслуговування [2].

Майже 87% випадків порушення мозкового кровообігу асоційовано з гострим ішемічним інсультом (ГІ) [3]. Експерти Центрів з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), характеризуючи захворюваність у США на ГІ на сучасному етапі, визначають, що протягом 2018–2019 рр. в США на медичні послуги, ліки та пропуски роботи через інсульт витрачено 56,5 млрд дол. США. Представники цієї офіційної організації додають емоційна забарвлення сухим статистичним даним, підкреслюючи, що кожні 40 с у США виникає інсульт, а кожні 3 хв 14 с реєструють смерть від інсульту [1].

Глобальний аналіз поширеності ГІ, виконаний у 204 країнах протягом 1990–2019 рр., фіксує збільшення абсолютної кількості летальних випадків від інсульту [4]. Згідно з нещодавно опублікованими статистичними прогнозами, протягом 2020–2030 рр. очікується зростання глобального показника захворюваності на ГІ з підвищенням рівня захворюваності в усіх вікових групах [5]. За офіційною статистикою, наведеною Центром громадського здоров'я МОЗ України, щороку в нашій країні реєструють 100–110 тис. інсультів, причому понад третина цих випадків виникає в осіб працездатного віку [6]. Найбільш гіркими є дані щодо летальності: протягом перших 30 діб від інсульту помирають 30–40% хворих, протягом року від початку захворювання підуть з життя ще 50% пацієнтів, а 20–40% хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя [6]. У жовтні 2023 р. МОЗ України наведено перші дані щодо інсультів: тільки на почат-

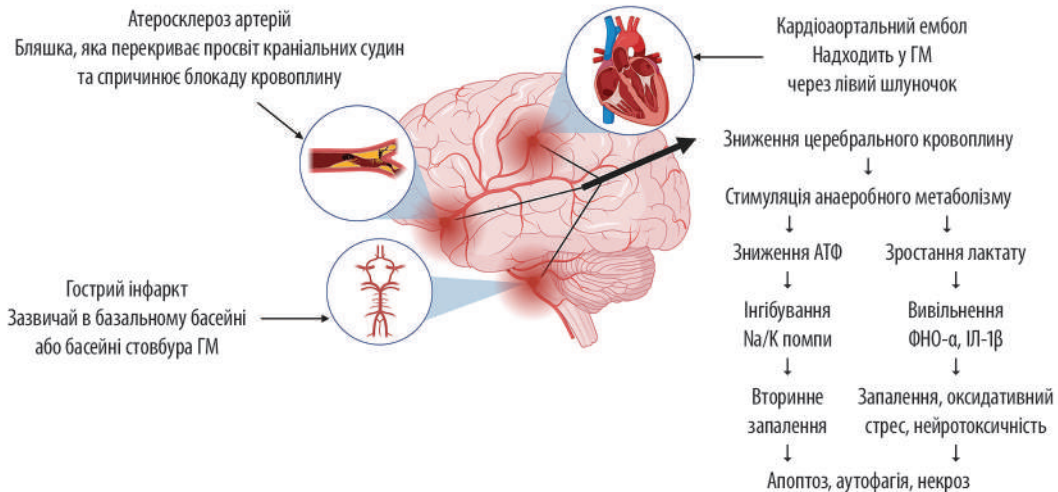
ку цього року по всій країні діагностовано 87 114 хворих на гострий мозковий інсульт, з них ішемічний інсульт діагностовано у 76 575 осіб [7]. Беручи до уваги глобальний прогноз щодо зростання захворюваності на ГІ [5] та продовження повномасштабних воєнних дій проти росії (що можна вважати досить вагомим фактором ризику), на жаль, слід очікувати на подальше збільшення кількості хворих на ГІ.

Ключові патогенетичні ланки ГІ

Перебіг інсульту супроводжується структурними та функціональними пошкодженнями головного мозку (ГМ). У патогенезі ГІ основну роль відіграє критичне зниження мозкового кровотоку та тривалість порушення кровопостачання внаслідок розладу загальної/локальної гемодинаміки або зриву ауторегуляції мозкового кровообігу, що призводить до запуску каскаду патологічних реакцій. Типовими механізмами гострого ішемічного ураження вважають набряк головного мозку (ГМ), мікросудинний тромбоз, запрограмовану загибель клітин (апоптоз), інфаркт із некрозом клітин. Викликти розвиток цих патологічних змін можуть зниження запасів аденозину трифосфату (АТФ), порушення іонного гомеостазу (у тому числі накопичення внутрішньоклітинного кальцію), внутрішньоклітинний ацидоз внаслідок накопичення лактату, вивільнення медіаторів запалення (інтерлейкін-1 β , фактор некрозу пухлини- α), внаслідок чого активується оксидативний стрес, розвиваються глутаматна ексайтотоксичність та дисфункція гематоенцефалічного бар'єра, мікросудинне пошкодження, нейротоксичність (рис. 1).

Протягом останніх років велике значення приділяють іншому провідному патогенетичному механізму ураження ГМ при ГІ: перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ), яке провокує вивільнення великої кількості вільних радикалів, здатних руйнувати ліпідні мембрани нейронів, що призводить до загибелі нейронів та активації вторинного запалення. Вторинне нейрозапалення відіграє важливу роль у перебігу ГІ че-

Рисунок 1 Патогенез ГІІ [8]



АТФ — аденозинтрифосфат; ФНО — фактор некрозу пухлин; ІЛ — інтерлейкін.

рез його здатність посилювати апоптоз, аутофагію та некроз, які охоплюють нервовий та судинний компоненти ГМ — анатомічно та функціонально взаємопов'язаний комплекс, що складається з мікроциркуляторної ланки (ендотеліальних клітин, базальної мембрани ендотелію, перичитів) та власне нервової тканини (астроцитів, нейронів, олігодендроцитів, глії). Пригнічення ПОЛ, обмеження нейрозапалення дозволяє зберегти нейрони та гліальні клітини, зменшити набряк та розмір інфаркту ГМ, а також обмежити постінсультне пошкодження та попередити/значно зменшити неврологічний дефіцит у постінсультний період [9]. Саме тому сучасним способом лікування ГІІ вважається додаткове застосування блокатора ішемічного каскаду, який пригнічує ПОЛ, захищає усю структуру усю структуру нервового та судинного компонентів та сприяє швидкому відновленню хворих [8].

Сучасні настанови з лікування ішемічного інсульту: у фокусі едаравон

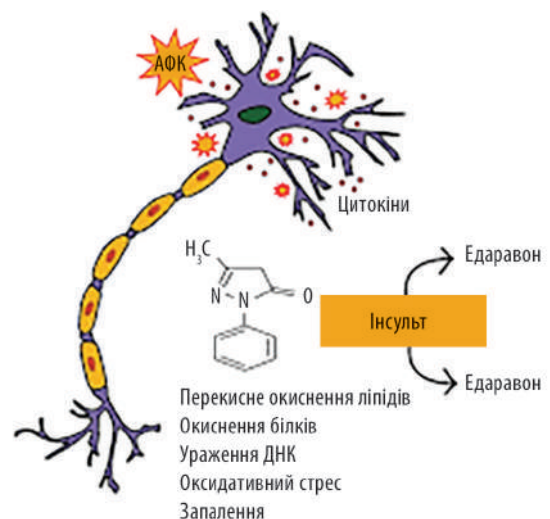
Головною стратегією лікування ГІІ є відновлення кровопостачання протягом перших 6–24 год від розвитку патологічної симптоматики [10]; оновлені настанови рекомендують проводити тромбектомію в більш коротке терапевтичне вікно — протягом 6–16 год [11]. Тромболітична терапія на основі рекомбінантного тканинного активатора плазміногену, ендоваскулярна тромбектомія ефективні в окремих пацієнтів через обмеженість терапевтичного вікна, потенційні протипоказання, суворі критерії візуалізації, високий ризик геморагічної трансформації. Тому, крім проведення тромболізу, ревазуляризації, призначення антитромбоцитарної та антикоагуляційної терапії, корекції дисліпідемії, положення сучасних рекомендацій передбачають застосування блокаторів ішемічного каскаду, здатних запобігати оксидативному стресу та набряку ГМ [12]. У японській настанові з лікування інсульту (2021) не просто згадується необхідність введення блокатора ішемічного каскаду: провідні японські спеціалісти чітко вказують назву оптимального препарату, схвалюючи застосування конкретного засобу: едаравону [13].

Едаравон — перший препарат, який здатний поглинати вільні радикали при гострому ГІІ. Препарат синтезований японською компанією, після отримання багатообця-

ючих результатів доклінічних та клінічних досліджень [14] схвалений національним регулятором для широкого клінічного застосування. Едаравон займає провідне місце в японських рекомендаціях з лікування інсульту з 2009 р. та зберігає свої позиції в оновленій версії документа в якості скаванджера вільних радикалів з рівнем доказовості В [13].

Едаравону притаманні три основних механізми дії: доведено, що він інгібує як жиророзчинні, так і водорозчинні системи перекисного окиснення, індуковані пероксильними радикалами. Введення едаравону сприяє пригніченню неферментативного перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) й активності ліпооксигеназних шляхів; він також пригнічує ОН-залежне і ОН-незалежне ПОЛ (рис. 2) [15].

Рисунок 2 Механізм дії едаравону [16]



Будучи блокатором ішемічного каскаду, едаравон інгібує іонотропний глутаматний NMDA-рецептор, знижує глутаматну ексайтотоксичність, зменшує надходження Ca^{2+} в клітину, запобігає ризику розвитку набряку ГМ, зменшує пошкодження гематоенцефалічного бар'єра, нейтралізує оксидативний стрес, пригнічує нейрозапалення та запобігає апоптозу клітин [16], а також впливає на Nrf2/ARE сигнальний шлях, сприяючи тим самим покращанню пам'яті та здатності до навчання [17].

Здатність едаравону нейтралізувати різні АФК (гідроксильний радикал, пероксильний радикал, перекисл водню, пероксинітрил та ін.), протистояти ПОЛ та чинити значний цитопротективний вплив визнана настільки потужною, що деякі автори розглядають цей препарат в якості препарату для лікування гострого травматичного ураження ГМ [17], пухлин ГМ [18] та ефективного способу подолання кардіотоксичності цисплатини [19].

Едаравон: доказова база

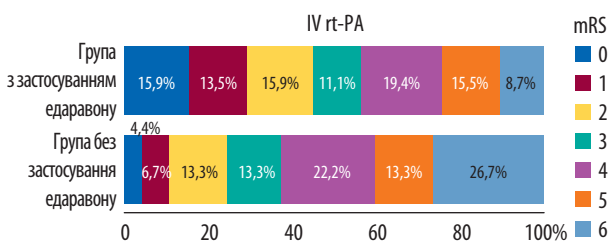
Едаравон має незаперечну доказову базу застосування при гострому ПІ: за відносно невеликий час існування препарату на світовому фармацевтичному ринку в електронній базі PubMed вже опубліковано 10 метааналізів та систематичних оглядів, Кокранівський огляд, 10 багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які демонструють ефективність та безпеку едаравону у хворих на ПІ.

Накопичення доказової бази з клінічної ефективності едаравону при ПІ почалося з роботи, виконаної під керівництвом Е. Otomo. У цьому багатоцентровому РКД взяли участь 250 хворих на ПІ, яких рандомізували для введення едаравону (n=125) або плацебо (n=125). Застосування зазначеного скевенджера вільних радикалів сприяло вірогідному (p=0,0382) покращенню функціонального стану пацієнтів, який оцінювали за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (modified Rankin Scale — mRS) порівняно з плацебо [20].

Перший метааналіз, присвячений вивченню ефективності едаравону при ПІ, представив дуже важливі дані: він довів здатність едаравону знижувати смертність або тривалу непрацездатність у хворих на ПІ (відносний ризик (ВР) 0,65; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,48–0,89; p=0,007), а також зменшувати неврологічний дефіцит (середня різниця (СР) 7,09; 95% ДІ 5,12–9,05; p<0,00001) та вірогідність розвитку внутрішньочерепного крововиливу (ВЧК) (СР –4,32; 95% ДІ 5,35...–3,29; p<0,00001) [21].

Наступною знаковою роботою на шляху накопичення впевненої доказової бази едаравону стало великомасштабне ретроспективне дослідження RESCUE-Japan Registry, в якому аналізували національну японську базу даних з інсульту [22]. У цьому дослідженні взяли участь 84 медичні центри та 1454 хворі на ПІ, з яких 1129 осіб приймали едаравон та 313 не отримували цього препарату. Введення едаравону в схему лікування хворих на ПІ сприяло досягненню більш хороших результатів лікування (які оцінювали за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів охорони здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS)) порівняно з відсутністю його застосування: 22,9 проти 13,8% відповідно (p=0,0006) [22]. На тлі призначення комбінованої терапії рекомбінантним тканинним активатором плазміногену (рт-АП) та едаравоном відзначали вірогідне покращення стану хворих (рис. 3).

Рисунок 3 Покращення стану хворих при застосуванні терапії рт-АП та едаравону



У 2017 р. представлені результати 3-річного проспективного обсерваційного дослідження PROTECT4.5, в якому аналізували ефективність та безпеку монотерапії едаравоном та комбінованої терапії едаравон+рт-АП хворих на ПІ, яку розпочинали протягом 4,5 год від розвитку мозкової катастрофи (n=11 384) [23]. Вибір схеми лікування здійснювали залежно від стану хворого та часу його доставлення в стаціонар; результативність фармакотерапії оцінювали за даними mRS через 3 міс, безпеку — на підставі виникнення ВЧК протягом 36 год від початку лікування. Кількість пацієнтів, які отримали за шкалою mRS 0–1 бал, тобто мали мінімальну інвалідизацію, на тлі монотерапії едаравоном та комбінації едаравон+рт-АП становила 51,3% (95% ДІ 49,7–52,8%) та 39,0% (95% ДІ 37,6–40,5%) відповідно [23]. Частота розвитку ВЧК протягом 36 год після введення едаравон+рт-АП становила лише 1,6% (95% ДІ 1,3–2,0%). Таким чином доведено, що моно- та комбінована терапія едаравоном сприяє відновленню функціонального стану хворих на ПІ, а додавання едаравону до рт-АП захищає від розвитку ВЧК [23].

Ще в одному багатомасштабному випробуванні (n=11 508) досліджували ефективність едаравону (n=10 281) у хворих на ПІ, які перенесли один з видів ургентної ендovasкулярної реперфузійної терапії (ЕРТ) (ендоваскулярна реканалізація з використанням ретриверів Merci, Penumbra, внутрішньоартеріальний тромболізіс, черезшкірна транслюмінальна ангіопластика з/без стентування) протягом 2 діб від моменту госпіталізації [24]. Згідно з дизайном дослідження, в якості первинної кінцевої точки аналізували функціональну незалежність під час виписки зі стаціонару за шкалою mRS; вторинну кінцеву точку склали стаціонарна смертність та розвиток ВЧК після госпіталізації. Доведено, що введення едаравону асоційоване з більшою функціональною незалежністю при виписці зі стаціонару (32,3%) порівняно з хворими контрольної групи, які отримували тільки ЕРТ (25,9%; скориговане відношення шансів (сВШ) 1,21; 95% ДІ 1,03–1,41) [24]. Також у групі едаравону зафіксовані нижчі показники стаціонарної смертності (9,9 проти 17,4% відповідно; сВШ 0,52; 95% ДІ 0,43–0,62) та нижча частота розвитку ВЧК (1,4 проти 2,7% відповідно; сШВ 0,55; 95% ДІ 0,37–0,82) порівняно з контролем. На підставі цих даних М. Epomoto та співавтори назвали комбіновану терапію едаравоном з ЕРТ «перспективною терапевтичною стратегією при ПІ» [24].

Також цього року представлені результати великого систематичного пошуку та огляду фармакологічної терапії, в якому аналізувалася здатність різноманітних препаратів сприяти нейрорегенерації на тлі ПІ [25]. Серед багатьох інших засобів експерти досліджували ефективність едаравону: в систематичний огляд та метааналіз включили результати 14 обсерваційних та 5 РКД (n=50 536), дизайн яких передбачав призначення блокатора ішемічного каскаду пацієнтам з ПІ. Доведено, що призначення едаравону асоційоване з дуже хорошим (mRS ≤1; ВР 1,26; 95% ДІ 1,04–1,54; p=0,02) та хорошим (mRS ≤2; ВР 1,31; 95% ДІ 1,03–1,67; p=0,03) поліпшенням функціонального стану та нижчою смертністю [25].

В іншому систематичному огляді аналізували ефективність едаравону в популяції хворих, яким проведений внутрішньовенний тромболізіс (дані 17 РКД; n=1877) [26]. Встановлено, що комбінована терапія альтеплазою та едаравоном сприяла вірогідному покращенню значень шкали NIHSS через 7 днів (СР 5,11; 95% ДІ 2,84–7,37; p<0,00001), 14 днів (СР 3,11; 95% ДІ 2,23–3,99; p<0,00001) терапії та піс-

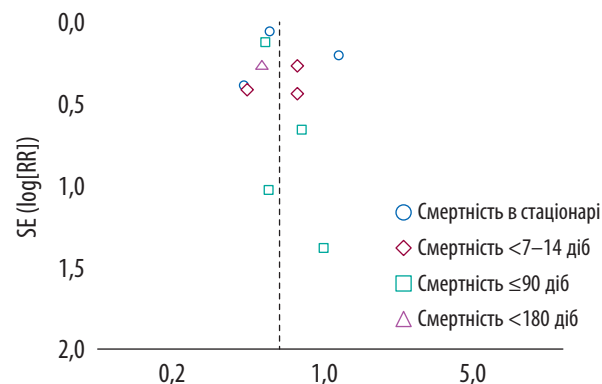
ля завершення курсу лікування (СР 3,95; 95% ДІ 2,92–4,99; $p < 0,00001$) порівняно з монотерапією альтеплазою. Додатковим бонусом комбінованої терапії альтеплазою та едаравоном стала вірогідно нижча частота виникнення внутрішньочерепних крововиливів під час стаціонарного лікування [26].

Ще один систематичний огляд та метааналіз 9 РКД та 4 когортних досліджень ($n=2102$) підтверджує, що призначення едаравону хворим на ГІ сприяє вірогідному поліпшенню індексу Бартеля, на підставі якого оцінюють здатність виконувати повсякденну діяльність та необхідність у сторонньому догляді (СР 23,95; 95% ДІ 18,48–29,41; $p < 0,001$), а також асоційовано зі зменшенням неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (СР –3,49; 95% ДІ –5,76...1,22; $p=0,003$) при короткотривалому спостереженні [27]. У цій роботі також підкреслюють доцільність комбінації тромболітичного засобу з едаравоном: їх поєднане застосування дозволяє вірогідно частіше досягти вдалої реканалізації (ВР 1,71; 95% ДІ 1,05–2,77; $p=0,03$) та зменшити неврологічний дефіцит після процедури (СР 3,97; 95% ДІ 5,14–2,79; $p < 0,001$) без зростання поширеності кровотеч (ВР 1,11; 95% ДІ 0,76–1,62; $p=0,59$) [27].

Терапія едаравоном покращує також віддалені результати: згідно з даними метааналізу 19 РКД та обсерваційних досліджень, призначення едаравону сприяє підвищенню вірогідності досягнення дуже хороших (ВР 1,31; 95% ДІ 1,06–1,67) та хороших (ВР 1,26; 95% ДІ 1,04–1,54) показників за шкалою mRS через 90 днів після завершення терапії [28].

Нещодавно з'явилися додаткові докази здатності едаравону впливати на показники смертності. Систематичний огляд 15 досліджень ($n=15\ 654$, з них 81,5% пацієнтів отримували едаравон, 18,4% пацієнтів — контрольний препарат) проведений з метою дослідження безпеки клінічного застосування едаравону [29]. У групі едаравону відзначали нижчу частоту летальних випадків порівняно з контролем (9,9% проти 15,4%). Доведено, що терапія едаравоном сприяла вірогідному зниженню ризику смертності порівняно з контролем (ВР 0,63; 95% ДІ 0,52–0,75; $p < 0,00001$) [29]. Подібні дані отримали в дослідженнях з найбільшою кількістю залучених хворих (ВР 0,57; 95% ДІ 0,50–0,65) та у випробуваннях, в яких взяли участь пацієнти найстарішого віку (ВР 0,67; 95% ДІ 0,45–0,99). Ризик летального випадку був нижчим у групі едаравону під час стаціонарного лікування (ВР 0,69; 95% ДІ 0,39–1,20), через 7–14 днів після перенесеного інсульту (ВР 0,67; 95% ДІ 0,45–0,99), через 90 днів (ВР 0,55; 95% ДІ 0,44–0,70) та через 180 днів (ВР 0,52; 95% ДІ 0,31–0,89) порівняно з контролем (рис. 4).

Рисунок 4 Вплив едаравону на показники смертності у хворих на ГІ [29]



У когорті пацієнтів, які перенесли реперфузійну терапію, застосування едаравону асоційовалося зі зниженням ризику геморагічного інсульту (ВР 0,77; 95% ДІ 0,32–1,84), симптоматичного внутрішньомозкового крововиливу (ВР 0,55; 95% ДІ 0,16–1,84) та геморагічної трансформації (ВР 0,68; 95% ДІ 0,32–1,41) [29].

Ксаврон: едаравон на українському фармацевтичному ринку

Вітчизняна компанія «Юрія-Фарм» презентує відомий блокатор ішемічного каскаду едаравон на українському фармацевтичному ринку під торговою назвою Ксаврон. Цей препарат добре відомий українським лікарям — він протягом тривалого часу застосовується в інсультних центрах усєї країни. Перший досвід клінічного застосування препарату Ксаврон представили київські спеціалісти під керівництвом О.А. Галушко [30]. Вони довели, що введення Ксаврону хворим на ГІ вірогідно покращує показники неврологічного статусу (рівень свідомості за шкалою FOUR) та динаміку рівня неврологічних маркерів [30]. Професор С.П. Московко, ґрунтуючись на результатах проведеного клінічного дослідження СТИС, продемонстрував клінічну значущість супутнього застосування Ксаврон. Практично важливим виявився дихотомічний аналіз функціонального стану пацієнтів на 90-й день захворювання за шкалою mRS: оцінки 0–1 досягли 42,47% пацієнтів групи активного лікування проти 32,74% контрольної групи ($p=0,0018$), а кількість пацієнтів, у яких протягом 3-місячного відновного періоду оцінка за mRS зменшилась більше, ніж на 1 бал, сягнула в групі активного лікування 62,6% проти 34,8% в контрольній групі. Цей показник демонструє достовірно більші шанси та темпи відновлення у пацієнтів, що приймали Ксаврон (ВШ 2,42; 95% ДІ –2,42–4,17) [31].

Висновок

У дорослій популяції ГІ посідає 1-ше місце серед різноманітних неврологічних захворювань за частотою та інвалідизацією. Основна мета терапії ГІ передбачає не лише попередження розвитку повторних епізодів, але й нівелювання наявного неврологічного дефіциту. Результати нових систематичних оглядів та метааналізів, дані РКД підтверджують наявність у едаравону потужних антиоксидантних властивостей, доводять його здатність захоплювати вільні радикали кисню, зменшувати вираженість нейрозапалення, набряк ГМ, покращувати когнітивні здібності хворих. Едаравон входить у стандарти терапії ГІ: він рекомендований японською настановою в якості скаванджера вільних радикалів з рівнем доказовості В. Застосування едаравону дозволяє зменшити неврологічний дефіцит без зростання поширеності ВЧК. Блокатор ішемічного каскаду едаравон застосовують у комплексній терапії порушень мозкового кровообігу в гострий та підгострий періоди, його застосування дозволяє швидше досягти клінічної стабілізації, прискорити функціональне та когнітивне відновлення, покращити прогноз, знизити ризик летальних випадків.

Список використаної літератури

1. CDC. Stroke Facts. www.cdc.gov/stroke/facts.htm.
2. Gallucci L., Sperber C., Guggisberg A. et al. (2024) Post-stroke cognitive impairment remains highly prevalent and disabling despite state-of-the-art stroke treatment. *Int. J. Stroke*. doi: 10.1177/17474930241238637.

3. GBD 2019 Stroke Collaborators (2021) Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.*, 20(10): 795–820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
4. Yang X., Sun J., Zhang W. (2024) Global burden of stroke attributable to secondhand smoke in 204 countries and territories from 1990 to 2019: analysis of the global burden of disease study. *Front Neurol.*, 15: 1320033. doi: 10.3389/fneur.2024.1320033.
5. Pu L., Wang L., Zhang R. et al. (2023) Projected Global Trends in Ischemic Stroke Incidence, Deaths and Disability-Adjusted Life Years From 2020 to 2030. *Stroke*, 54(5): 1330–1339. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040073.
6. Центр громадського здоров'я МОЗ України (2020) Всесвітній день боротьби з інсультом. phc.org.ua/news/29-zhovtnya-vsesvitniy-den-borotbi-z-insultom.
7. МОЗ України (2023) Інсульти: що робить держава для пацієнтів. moz.gov.ua/article/news/insult-scho-robit-derzhava-dlja-pacientiv.
8. Ghozy S., Reda A., Varney J. et al. (2022) Neuroprotection in Acute Ischemic Stroke: A Battle Against the Biology of Nature. *Front. Neurol.*, 13: 870141. doi: 10.3389/fneur.2022.870141.
9. Alexandrov A., Krishnaiah B. (2023) Ischemic Stroke. www.msmanuals.com/professional/neurologic-disorders/stroke/ischemic-stroke.
10. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. (2018) 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*.
11. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D. (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N. Engl. J. Med.*, 378(1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
12. Dammavalam V., Lin S., Nessa S. et al. (2024) Neuroprotection during Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Review of Future Therapies. *Int. J. Mol. Sci.*, 25(2): 891. doi: 10.3390/ijms25020891.
13. Miyamoto S., Ogasawara K., Kuroda S. et al. (2022) Japan Stroke Society Guideline 2021 for the Treatment of Stroke. *Int. J. Stroke*, 17(9): 1039–1049. doi: 10.1177/17474930221090347.
14. Kimura K., Aoki J., Sakamoto Y. et al. (2012) 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.*, 313(1–2): 132–136. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.006.
15. Chen C., Li M., Lin L. et al. (2021) Clinical effects and safety of edaravone in treatment of acute ischaemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 46(4): 907–917. doi: 10.1111/jcpt.13392.
16. Shakkour Z., Issa H., Ismail H. et al. (2021) Drug Repurposing: Promises of Edaravone Target Drug in Traumatic Brain Injury. *Curr. Med. Chem.*, 28(12): 2369–2391. doi: 10.2174/0929867327666200812221022.
17. Li X., Yu J., Ma D. et al. (2021) Edaravone Improves the Post-traumatic Brain Injury Dysfunction in Learning and Memory by Modulating Signal Pathway. *Clinics (Sao Paulo)*, 76: e3131. doi: 10.6061/clinics/2021/e3131.
18. Duranti E., Cordani N., Villa C. (2024) Edaravone: A Novel Possible Drug for Cancer Treatment? *Int. J. Mol. Sci.*, 25(3): 1633. doi: 10.3390/ijms25031633.
19. El-Shoura E., Hassanein E., Taha H. et al. Edaravone and obeticholic acid protect against cisplatin-induced heart toxicity by suppressing oxidative stress and inflammation and modulating Nrf2, TLR4/p38MAPK, and JAK1/STAT3/NF-κB signals. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* doi: 10.1007/s00210-024-02956-5.
20. Edaravone Acute Infarction Study Group (2003) Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc. Dis.*, 15(3): 222–229.
21. Yang J., Cui X., Li J. et al. (2015) Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials. *Dev. Neurorehabil.*, 18(5): 330–335.
22. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N. et al. (2015) Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE-Japan Registry. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 55(3): 241–247.
23. Yamaguchi T., Awano H., Matsuda H. et al. (2017) 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.*, 26(4): 756–765.
24. Enomoto M., Endo A., Yatsushige H. et al. (2019) Clinical Effects of Early Edaravone Use in Acute Ischemic Stroke Patients Treated by Endovascular Reperfusion Therapy. *Stroke*, 50(3): 652–658. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023815.
25. Lee T.H., Uchiyama S., Kusuma Y. et al. (2024) A systematic-search-and-review of registered pharmacological therapies investigated to improve neuro-recovery after a stroke. *Front. Neurol.*, 15: 1346177. doi: 10.3389/fneur.2024.1346177.
26. Hu R., Guo Y., Lin Y. et al. (2021) Safety and efficacy of edaravone combined with alteplase for patients with acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Pharmazie*, 76(2): 109–113. doi: 10.1691/ph.2021.0949.
27. Zhao K., Li G.Z., Nie L. (2022) Edaravone for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther.*, 44(12): e29–e38. doi: 10.1016/j.clinthera.2022.11.005.
28. Fidalgo M., Ricardo Pires J. et al. (2022) Edaravone for acute ischemic stroke — Systematic review with meta-analysis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 219: 107299. doi: 10.1016/j.clineuro.2022.107299.
29. Badillo S., Navarro J. (2023) Safety of edaravone in acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology Asia*, 28: 39–53. doi: 10.54029/2023pwwf.
30. Галушко О.А. (2019) Перший досвід застосування нового поглинача вільних радикалів Ксаврону у хворих на ішемічний інсульт. *Медицина невідкладних станів*, 3(98): 51–55.
31. Московко С.П., Кириченко Е.В., Руденко Г.С. (2021) Окончателная оценка результатов исследования СТИКС (Сопутственная Терапия Инсульта Ксавроном). *Международ. неврол. журн.*, 17(5): 92–104.

Current and effective strategies of treatment the acute ischemic stroke with edaravone: a review of the evidence

S.P. Moskovko¹, D.P. Pohoriliy², Yu.V. Vlasichuk³

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

²CNPE of Bila Tserkva City Council «Bila Tserkva City Hospital № 2», Bila Tserkva, Ukraine

³Feofaniya Clinical Hospital of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

Abstract. In the adult population, acute ischemic stroke ranks first among various neurological diseases in terms of frequency and disabling effects. The main goal of therapy is not only to prevent the development of recurrent episodes, but also to offset the existing neurological deficit. The article presents the results of new systematic reviews and meta-analyses, data from experimental and clinical studies demonstrating that edaravone has powerful antioxidant properties, its ability to scavenge oxygen free radicals, helping to reduce neuroinflammation, cerebral edema and excessive microglial activation. The ischemic cascade blocker edaravone is used in the complex therapy of cerebrovascular disorders in the acute and subacute periods; its use contributes to the regression of neurological deficits and allows for faster clinical stabilization, accelerated functional recovery, improved prognosis, and reduced risk of death.

Key words: ischaemic stroke, edaravone, ischaemic cascade blocker, scavenger of free radicals.

Надійшла до редакції/Received: 11.03.2024

Прийнято до друку/Accepted: 14.03.2024