

Особливості проведення нейропротекторної терапії в жінок із гострим ішемічним інсультом

О. А. Галушко *^{A,B,F}, М. А. Тріщинська ^{C,E}, А. Д. Вітюк ^{C,D}

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

інсульт, жінки, нейропротекція, едаравон.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 454-458

*E-mail:
agalushko@ukr.net

Є суттєві відмінності між перебігом гострого ішемічного інсульту (ГІ) у чоловіків і жінок. У середньому при ГІ жінки мають вираженіший ступінь неврологічних порушень, вищу смертність та інвалідність. Але каротидні процедури та тромболітичну терапію проводять жінкам рідше, ніж чоловікам, що зумовлює необхідність пошуку альтернативних методів лікування ГІ у жінок (нейропротекції).

Мета роботи – дослідити ефективність застосування нейропротектора едаравону в комплексі терапії в жінок, які хворі на ГІ.

Матеріали та методи. Здійснили проспективне дослідження 48 жінок із ГІ, яких поділили на дві групи. Хворим першої групи (n = 36) в терапію додавали едаравон по 30 мг двічі на добу внутрішньовенно. У групі контролю (n = 12) нейропротектори не використовували. Усім хворим проводили клініко-інструментальне та неврологічне обстеження (шкали Глазго (ШКГ), FOUR, NIHSS, рівень нейронспецифічної енолази (NSE)).

Результати. Аналіз оцінювань за ШКГ показав наявність позитивної динаміки в більшості пацієнтів обох груп без різниці між групами. Так, середній бал за ШКГ в основній групі збільшився з $11,84 \pm 2,62$ до $13,87 \pm 0,94$ бала проти $11,69 \pm 3,15$ до $13,31 \pm 1,78$ бала у групі контролю (p > 0,05). Оцінювання за шкалою FOUR показало, що в 1 групі, починаючи з п'ятої доби, рівень свідомості відновлювався швидше і до 9–10 дня лікування становив у групі едаравону $15,47 \pm 0,85$ бала, у групі контролю – $13,62 \pm 1,19$ бала (p < 0,05). Рівень NSE перевищував нормальні показники в усіх жінок, причому найбільше – у хворих контрольної групи, в яких рівень NSE збільшився вдесятеро (з 9,2 до 96,4 нг/мл, p < 0,01). Надалі спостерігали швидке зниження рівня NSE в 1 групі, а в контрольній групі до 10 дня лікування рівень NSE не досяг референтних значень (p < 0,05).

Висновки. Введення едаравону в жінок, які хворі на ГІ, призводить до позитивних результатів уже в гострому періоді захворювання. Застосування едаравону достовірно ефективно за шкалою FOUR і динамікою рівнів NSE. Надалі потрібні дослідження для з'ясування ролі та місця едаравону в комплексі інтенсивної терапії ішемічного інсульту.

Key words:

stroke, women, neuroprotection, edaravone.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (4), 454-458

Peculiarities of neuroprotective therapy in women with acute ischemic stroke

O. A. Halushko, M. A. Trishchynska, A. D. Vitiuk

There are significant differences between the course of acute ischemic stroke (AIS) in men and women. On average, women with AIS have a more pronounced degree of neurological disorders, higher mortality and disability. However, carotid procedures and thrombolytic therapy are performed less frequently in women than in men, requiring the search for alternative therapies for the treatment of AIS in women (neuroprotection).

Aim. To investigate the effectiveness of a combination therapy with edaravone as a neuroprotector in women with AIS.

Materials and methods. A prospective study enrolled 48 women with AIS, divided into two groups. The first group patients (n = 36) were treated with edaravone 30 mg twice daily, intravenously. Neuroprotectors were not used in the control group (n = 12). Clinical-instrumental and neurological examinations (Glasgow Coma Scale (GCS), FOUR, NIHSS, neurospecific enolase (NSE) levels) were performed in all the patients.

Results. An analysis of GCS scores showed a positive trend in most patients of both groups, with no difference between the groups. Thus, the mean GCS score in the main group increased from 11.84 ± 2.62 to 13.87 ± 0.94 points against 11.69 ± 3.15 to 13.31 ± 1.78 in the control group (P > 0.05). The FOUR score showed that in group 1, the level of consciousness recovered more rapidly from the 5th day and up to 9–10 days of treatment it was: in the edaravone group – 15.47 ± 0.85 points, in the control group – 13.62 ± 1.19 points (P < 0.05). The level of NSE was higher than normal in all the women, with the highest level in patients of the control group, in whom it increased 10-fold (from 9.2 to 96.4 ng/ml, P < 0.01). Later on, there was a rapid decrease in NSE level in group 1, while the level of NSE did not reach the reference values (P < 0.05) until day 10 of treatment in the control group.

Conclusions. The administration of edaravone in women with AIS resulted in favorable outcomes even in the acute period of the disease. The use of edaravone was significantly effective on the FOUR scale and by the dynamics of NSE levels. Further studies are needed to clarify the role and place of edaravone in the ischemic stroke intensive care setting.

Особенности проведения нейропротекторной терапии у женщин в остром периоде ишемического инсульта

О. А. Галушко, М. А. Трещинская, А. Д. Витюк

Существуют значительные различия в течении острого ишемического инсульта (ОИИ) у мужчин и женщин. При ОИИ женщины имеют более выраженную степень неврологических нарушений, более высокую смертность и инвалидность.

Однако каротидные процедуры и тромболитическая терапия проводятся у женщин реже, чем у мужчин, что требует поиска альтернативных методов лечения ОИИ у женщин (нейропротекции).

Цель работы – исследовать эффективность применения нейропротектора эдаравона в комплексе терапии у женщин, больных ОИИ.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 48 женщин с ОИИ, которых разделили на две группы. Больным первой группы (n = 36) в терапию добавляли эдаравон по 30 мг дважды в сутки внутривенно. В группе контроля (n = 12) нейропротекторы не использовались. Всем больным проводили клинико-инструментальное и неврологическое обследование (шкалы Глазго (ШКГ), FOUR, NIHSS, уровень нейронспецифической энлазы (NSE)).

Результаты. Анализ оценок по ШКГ показал наличие положительной динамики у большинства пациентов обеих групп без разницы между группами. Так, средний балл по ШКГ в основной группе увеличился с $11,84 \pm 2,62$ до $13,87 \pm 0,94$ балла против $11,69 \pm 3,15$ до $13,31 \pm 1,78$ в группе контроля ($p > 0,05$). Оценка по шкале FOUR показала, что в 1 группе, начиная с пятого дня, уровень сознания восстанавливался более быстро, и до 9–10 дня лечения составил в группе эдаравона $15,47 \pm 0,85$ балла, в группе контроля – $13,62 \pm 1,19$ балла ($p < 0,05$). Уровень NSE превышал нормальные показатели у всех женщин, причем больше всего – у больных контрольной группы, у которых уровень NSE вырос в 10 раз (с 9,2 до 96,4 нг/мл, $p < 0,01$). В дальнейшем наблюдалось быстрое снижение уровня NSE в 1 группе, а в контрольной группе до 10 дня лечения уровень NSE не достиг референтных значений ($p < 0,05$).

Выводы. Введение эдаравона у женщин, больных ОИИ, приводит к положительным результатам уже в остром периоде заболевания. Применение эдаравона было достоверно эффективным по шкале FOUR и динамике уровней NSE. Требуются дальнейшие исследования для выяснения роли и места эдаравона в комплексе интенсивной терапии ишемического инсульта.

Ключевые слова: инсульт, женщины, нейропротекция, эдаравон.

Запорожский
медичинський журнал.
2020. Т. 22, № 4(121).
С. 454-458

Захворювання серцево-судинної системи (інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність, гіпертонічна хвороба серця, кардіоміопатія) становлять 40 % усіх смертей у чоловіків і до 49 % усіх смертей у жінок [1]. Хоча останніми роками у світі відбулося зменшення смертності від гострого ішемічного інсульту (ГІ), він залишається однією з головних проблем охорони здоров'я у світі. Слід відзначити, що є значущі відмінності між перебігом ГІ у чоловіків і жінок: від факторів ризику до особливостей інтенсивної терапії.

Фактори ризику. Фактори ризику відрізняються у чоловіків та жінок, наприклад, частота фібриляції передсердь та гіпертонічної хвороби вища в жінок з інсультом, а показники, скажімо, куріння або надмірного споживання алкоголю вищі в чоловіків [2]. Для чоловіків найбільш значущими є вживання алкоголю та тютюну, історія інфаркту міокарда та захворювання периферичних артерій [3]. Для жінок факторами, що пов'язані з підвищеним ризиком ішемічного інсульту, є застосування оральних контрацептивів, вагітність і менопауза [4]. Помічено також, що деякі фактори ризику, наприклад діабет або куріння, несуть вищий ризик для жінок, ніж для чоловіків [2]. Специфічні для жінок фактори ризику необхідно своєчасно виявляти для дальшого зменшення смертності. Наприклад, у жінок дуже поширена фібриляція передсердь, що потребує належного оцінювання та призначення антикоагулянтної терапії [5]. А в жінок із гострим інсультом на тлі супутнього цукрового діабету частіше виникають серцево-судинні ускладнення, та ризик смерті при розвитку інсульту на 50 % вищий, ніж у чоловіків [6], що потребує активного виявлення в жінок порушень вуглеводного обміну.

Клінічні відмінності. У середньому при ГІ жінки порівняно з чоловіками мають виразніший ступінь неврологічних порушень, зокрема вищі оцінки за шкалою NIHSS, вищу смертність та інвалідність, хоча це нерідко пов'язано з тим, що вони переносять інсульт у більш похилому віці, ніж чоловіки [2, 7]. Цікаві відмінності спостерігають у клінічній картині перших проявів інсульту. У жінок частіше, ніж у чоловіків виявляють генералізовані симптоми, що нерідко мають неспецифічний для інсульту характер. Зокрема, при ГІ у жінок частіше спостері-

гають дезорієнтацію, генералізовану слабкість, зміну психічного статусу [8], головний біль, зміни свідомості [9], нетримання сечі, зоровий дефіцит, диплопію та дисфазію [3]. З іншого боку, в чоловіків частіше трапляється ністагм і сенсорні порушення [8]. Ці відмінності деколи впливають на діагностику та ухвалення рішення про лікування та транспортування хворих.

Обстеження. Жінки мають меншу ймовірність отримати візуалізацію мозку, доплерографію, ехокардіографію та ангиографію, ніж чоловіки такого самого віку [3].

Відмінності в лікуванні. Хірургічне лікування ГІ, зокрема каротидні процедури, є доволі популярними в осіб із високим ризиком. Але каротидна ендартеректомія проводиться менше в жінок, ніж у чоловіків, навіть після корекції результатів до віку та коморбідності, що пов'язують із вищим періопераційним ризиком у жінок [10]. Крім того, в чоловіків є більша поширеність захворювань сонних артерій. А головний метод лікування ГІ – введення рекомбінантного активатора тканинного плазміногену (rt-PA) – в жінок теж використовується рідше, ніж у чоловіків. Головна причина – пізня госпіталізація та наявність більшої кількості коморбідної патології [4].

Отже, всі перераховані особливості розвитку ГІ у жінок істотно знижують можливість отримання ними належної та своєчасної допомоги, відповідно, це погіршує результати лікування. Потрібний пошук інших шляхів надання допомоги жінкам із ГІ. Такою терапією, що зменшує пошкодження, запобігає смерті нейронів на клітинному та молекулярному рівнях або сприяє відновленню клітин мозку після гострої ішемії чи реперфузії, є медикаментозна нейропротекція [11].

Одним із цікавих і перспективних препаратів групи нейропротекторів є едаравон – низькомолекулярний антиоксидантний засіб, що серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами [12]. Едаравон пригнічує окислення ліпідів шляхом поглинання водородозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують цей ланцюг. У гострій стадії ГІ едаравон показує захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, як-от набряк головного

мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. Саме таким чином едаравон гальмує ранній і пізній етапи ішемічного процесу, запобігає реперфузійному ушкодженню при гострому ішемічному інсульті [12].

Едаравон розроблений і виведений на японський ринок компанією Mitsubishi Tanabe Pharma у 2001 році. З того часу едаравон успішно призначається в Японії для лікування гострого ішемічного інсульту, уже багато років включений до Японського національного протоколу лікування гострого ішемічного інсульту (рівень рекомендацій В) [13]. Нині ефективність і безпечність едаравону в лікуванні ішемічного інсульту показана в багатьох клінічних дослідженнях [14–16]. Однак даних про застосування едаравону в когорті жінок, які перенесли ГІІ, бракує. Це й зумовило необхідність проведення дослідження.

Мета роботи

Дослідити ефективність застосування поглинача вільних радикалів (нейропротектора) едаравону в комплексі терапії в жінок, які хворі на гострий ішемічний інсульт.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації мети дослідження здійснили проспективне комплексне клініко-неврологічне та лабораторне обстеження 48 хворих жінок, які перенесли гострий ішемічний інсульт. Дослідження проведено на базі відділення інтенсивної терапії Київської обласної клінічної лікарні з вересня 2018 по серпень 2019 року. До початку дослідження хворі підписали інформовану згоду. Протокол і програма дослідження схвалені етичним комітетом НМАПО імені П. Л. Шупика.

Критерій залучення в дослідження: гострий ішемічний інсульт, що верифікований клініко-неврологічними та нейровізуалізаційними методами.

Критерій вилучення з дослідження – наявність у хворого тяжкої коморбідної патології (гострий інфаркт міокарда, гостра ниркова, печінкова та дихальна недостатність, епілепсія, пухлина головного мозку, геморагічний інсульт).

Пацієнтів поділили на дві групи. Хворим першої групи (n = 36) призначали розчин, що містить по 1,5 мг едаравону в 1 мл розчину в дозі по 30 мг едаравону (1 ампула), двічі на добу, вранці та ввечері, шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин. Перед введенням вміст ампули розчиняли у 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Препарат застосовували у формі крапельного внутрішньовенного вливання

(40–60 крапель/хв). У групі контролю (n = 12) препарати з заявленою нейропротективною дією не використовували. Хворі груп дослідження не відрізнялися за основними антропометричними, анамнестичними та клініко-інструментальними характеристиками, що показано в таблиці 1.

За підтипом інсульту в обох групах переважали хворі з атеросклерозом великих артерій (група 1 – 25 осіб (69,4 %), контрольна група – 8 осіб (66,7 %), p > 0,05). Лакунарні інсульти діагностували: 1 група – у 6 хворих (16,7 %), контрольна – у 3 (25,0 %), p > 0,05. Кардіоемболічні інсульти діагностували: 1 група – 5 хворих (13,9 %), контрольна – 1 (8,33 %), p > 0,05.

Обстеження пацієнтів включало клініко-лабораторний моніторинг біохімічних та коагулологічних параметрів крові та сечі, комплексне інструментальне обстеження. Діагноз ішемічного інсульту та його локалізацію верифікували за допомогою комп'ютерної (КТ) та/або магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку. Як критерій ефективності церебропротекторної терапії використали параметри: оцінювання рівня свідомості за шкалою коми Глазго (ШКГ) і шкалою FOUR, кількість балів за шкалою NIHSS (оцінювання тяжкості інсульту) та індексу Бартел (оцінювання повсякденної активності); рівень нейронспецифічної енолази (NSE; маркер ушкодження нейронів); показники церебральної оксиметрії (rSO₂; маркер оксигенації головного мозку). Параметри визначали в пацієнтів протягом усього періоду лікування, наприкінці лікування виконували контрольне нейровізуалізаційне дослідження (КТ або МРТ).

Статистичну обробку результатів здійснили з використанням пакетів статистичного аналізу Microsoft Excel 2010 і SPSS 13.0, застосовували непараметричні методи. Вірогідність різниці між середніми кількісними значеннями двох вибірок визначали за критерієм Манна-Уїтні. Для оцінювання вірогідності різниці декількох відносних величин, що пов'язані між собою, застосовували χ²-критерій Пірсона.

Результати

Аналіз оцінювань за ШКГ показав наявність позитивної динаміки в більшості пацієнтів обох груп без суттєвої статистичної різниці (p > 0,05) між групами. Так, середній бал за ШКГ в основній групі збільшився з 11,84 ± 2,62 до 13,87 ± 0,94 бала проти 11,69 ± 3,15 до 13,31 ± 1,78 бала у групі контролю (p > 0,05). Але не до всіх жінок була можливість застосовувати шкалу коми Глазго (наявність інтубаційної трубки, моторна афазія), тому стан свідомості пацієнтів оцінювали за шкалою FOUR (рис. 1). У групі, де використовувався поглинач вільних радикалів едаравон, починаючи з 5 доби, рівень свідомості відновлювався швидше, ніж у групі контролю. Згідно з аналізом за шкалою FOUR, до 9–10 дня лікування різниця оцінок між групами стала відчутною та досягла рівня статистичної вірогідності: у групі едаравону – 15,47 ± 0,85 бала, у групі контролю – 13,62 ± 1,19 бала (p < 0,05).

Аналізуючи динаміку оцінок тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, встановили, що хворі мали переважно ГІІ середнього ступеня тяжкості (в межах 10–12 балів за NIHSS), протягом лікування кількість балів поступово

Таблиця 1. Основні характеристики хворих у групах дослідження (M ± m)

| Показник, одиниці вимірювання | Групи дослідження | | |
|--|--------------------|-------------------|-------------------------|
| | 1 | Контроль | Різниця між групами (p) |
| Кількість хворих, n | 36 | 12 | – |
| Вік, роки, (Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]) | 68,5 [61,75; 74,0] | 69,0 [62,5; 73,5] | >0,05 |
| Зріст, см | 164,0 ± 8,7 | 163,6 ± 9,3 | >0,05 |
| Вага, кг | 74,3 ± 10,9 | 73,9 ± 8,7 | >0,05 |
| ІМТ, кг/м ² | 27,6 ± 2,9 | 27,5 ± 3,8 | >0,05 |
| Оцінка за шкалою NIHSS при госпіталізації, бали | 13,4 ± 3,1 | 12,9 ± 3,7 | >0,05 |

ІМТ: індекс маси тіла.

знижувалася без статистичної різниці між основною та контрольною групами дослідження ($p > 0,05$).

Аналізуючи динаміку маркера ушкодження нейронів – NSE, отримали такі результати. На 3 добу лікування у хворих обох груп рівень NSE перевищував нормальні показники, причому в найбільшій мірі – у хворих контрольної групи, в них рівень NSE збільшився вдесятеро (з 9,2 до 96,4 нг/мл). Надалі спостерігали швидке зниження рівня NSE, який в основній групі хворих до 10 доби лікування досягнув нормальних показників. У контрольній групі динаміка зниження NSE не була такою вираженою, і до 10 дня лікування рівень NSE не досяг референтних значень (рис. 2).

Оцінюючи показники церебральної оксиметрії (rSO_2), виявили, що у хворих різних вікових груп і коморбідних станів цей показник може суттєво варіювати від 65 % до 90 %, а в разі виникнення ГП показник rSO_2 над ураженою півкулею знижується. Під час дослідження відзначили, що у хворих контрольної групи спостерігали різке зниження rSO_2 (особливо на 3–4 добу) з дальшим тривалим і повільним його підвищенням. У хворих, які отримували едаравон, зниження rSO_2 було виражене меншою мірою та мало меншу тривалість, хоча різниця між групами дослідження статистично невірогідна ($p > 0,05$).

Обговорення

Як відзначали, ефективність едаравону в лікуванні ГП показана в багатьох дослідженнях. Так, згідно з даними дослідження III фази, при застосуванні едаравону в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом виявили, оцінюючи функціональний стан за шкалою Ренкіна через 3 місяці після розвитку інсульту, повну відсутність функціональних порушень у 27 зі 125 хворих (21,6 %) проти 12 зі 125 (9,6 %) у групі плацебо [17]. Повідомляється, що при одночасному застосуванні едаравону з тромболітичною терапією рекомбінантним тканинним активатором плазміногену (rt-PA) легше досягнути швидкого відновлення кровотоку [18].

Водночас інформація про ефективність едаравону переважно стосується віддалених результатів лікування [19]. А в дослідженні показані ефекти едаравону, що розвинулися в гострий період ГП – в перші дні та години від появи симптомів. Про ефективність едаравону в гострий період ГП свідчить динаміка оцінювання неврологічного статусу. В усіх групах на тлі лікування досягнуті позитивні результати, причому в жінок, які отримували едаравон, покращення неврологічного статусу проявлялося більшою мірою, ніж у жінок, які не отримували цього препарату. Але статистично вірогідну різницю отримали в динаміці рівнів NSE та за оцінками за шкалою FOUR. Вважаємо, що надалі, під час ширших досліджень, вірогідність позитивного впливу едаравону на основні неврологічні результати буде цілком достовірно доведена.

Висновки

1. Введення едаравону в жінок, які хворі на ГП, призводить до позитивних результатів уже в гострому періоді захворювання.

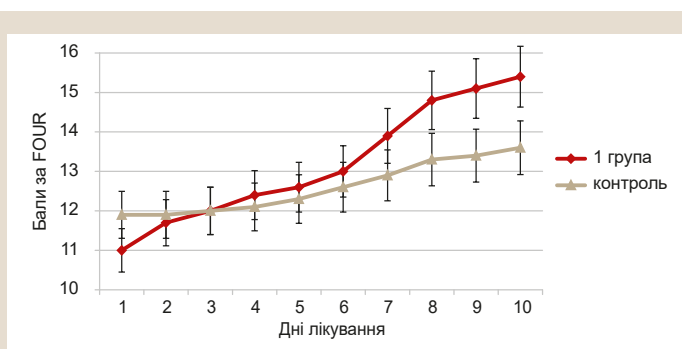


Рис. 1. Динаміка оцінок за шкалою FOUR у групах пацієнток.

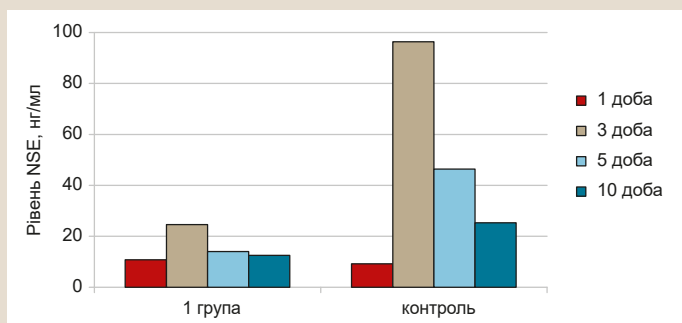


Рис. 2. Динаміка рівнів NSE у групах пацієнток.

2. Застосування едаравону – достовірно ефективне за показниками неврологічного статусу (рівень свідомості за шкалою FOUR) та динамікою рівнів неврологічних маркерів (NSE).

3. Надалі потрібні дослідження для з'ясування ролі та місця едаравону в комплексі інтенсивної терапії ішемічного інсульту.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 18.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 08.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 13.01.2020

Відомості про авторів:

Галушко О. А., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0001-7027-8110](https://orcid.org/0000-0001-7027-8110)

Трищинська М. А., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології та інтенсивної терапії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0002-1022-0635](https://orcid.org/0000-0002-1022-0635)

Віток А. Д., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства, гінекології та перинатології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-0550-7196](https://orcid.org/0000-0003-0550-7196)

Information about authors:

Halushko O. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.
Trishynska M. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Vitiuk A. D., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine.

Сведения об авторах:

Галушко А. А., д-р мед. наук, профессор каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Трещинская М. А., д-р мед. наук, профессор каф. анестезиологии и интенсивной терапии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Витюк А. Д., д-р мед. наук, доцент каф. акушерства, гинекологии и перинатологии, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина.

Список літератури

- [1] Does gender influence the outcome of ischemic heart disease? / M. Tomaszewski et al. *Menopausal Review*. 2019. Vol. 18. Issue 1. P. 51-56. <https://doi.org/10.5114/pm.2019.84158>
- [2] Christensen H., Bentsen L., Christensen L. Update on specificities of stroke in women. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*. 2016. Vol. 45. Issue 12. Pt. 2. P. e409-e418. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.005>
- [3] Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry / A. Di Carlo et al. *Stroke*. 2003. Vol. 34. Issue 5. P. 1114-1119. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000068410.07397.D7>
- [4] Girijala R. L., Sohrabji F., Bush R. L. Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. *Vascular medicine*. 2017. Vol. 22. Issue 2. P. 135-145. <https://doi.org/10.1177/1358863X16668263>
- [5] Lundberg G. P., Volgman A. S. Burden of stroke in women. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2016. Vol. 26. Issue 1. P. 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.04.010>
- [6] Macrovascular diabetic complications: clinical characteristics, diagnosis and management / C. Triches, B. D. Schaan, J. L. Gross, M. J. Azevedo. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009. Vol. 53. Issue 6. P. 698-708. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000600002>
- [7] Appelros P., Stegmayr B., Terént A. Sex Differences in Stroke Epidemiology. *Stroke*. 2016. Vol. 40. Issue 4. P. 1082-1090. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.540781>
- [8] Gender Differences in Presenting Signs and Symptoms of Acute Ischemic Stroke: A Population-Based Study / N. U. Jerath et al. *Gender Medicine*. 2011. Vol. 8. Issue 5. P. 312-319. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2011.08.001>
- [9] Sex and acute stroke presentation / L. A. Labiche, W. Chan, K. R. Saldin, L. B. Morgenstern. *Annals of emergency medicine*. 2002. Vol. 40. Issue 5. P. 453-460. <https://doi.org/10.1067/mem.2002.128682>
- [10] The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease / S. Alamowitch et al. *Stroke*. 2005. Vol. 36. Issue 1. P. 27-31. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149622.12636.1f>
- [11] Moretti A., Ferrari F., Villa R. F. Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacology & therapeutics*. 2015. Vol. 146. P. 23-34. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.09.003>
- [12] How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? / K. Watanabe et al. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2018. Vol. 62. Issue 1. P. 20-38. <https://doi.org/10.3164/jcbn.17-62>
- [13] Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke / R. Kern et al. *Cerebrovascular diseases*. 2013. Vol. 35. Issue 5. P. 402-418. <https://doi.org/10.1159/000351753>
- [14] Safety, tolerability and pharmacokinetics of MCI-186 in patients with acute ischemic stroke: new formulation and dosing regimen / M. Kaste et al. *Cerebrovascular diseases*. 2013. Vol. 36. Issue 3. P. 196-204. <https://doi.org/10.1159/000353680>
- [15] Edaravone with and without 6Mg/Kg Alteplase within 4.5 Hours after Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5) / T. Yamaguchi et al. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2017. Vol. 26. Issue 4. P. 756-765. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011>
- [16] Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials / J. Yang et al. *Developmental neurorehabilitation*. 2015. Vol. 18. Issue 5. P. 330-335. <https://doi.org/10.3109/17518423.2013.830153>
- [17] 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. Vol. 15. Issue 3. P. 222-229. <https://doi.org/10.1159/000069318>
- [18] Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients – A preliminary study / K. Kimura et al. *Journal of the neurological sciences*. 2012. Vol. 313. Issue 1-2. P. 132-136. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.006>
- [19] Manwani B., McCullough L. D. On the Basis of Sex. *Stroke*. 2019. Vol. 50. Issue 9. P. 2285-2287. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025955>

References

- [1] Tomaszewski, M., Topyla, W., Kijewski, B. G., Miotla, P., & Wacirski, P. (2019). Does gender influence the outcome of ischemic heart disease? *Menopausal Review*, 18(1), 51-56. <https://doi.org/10.5114/pm.2019.84158>
- [2] Christensen, H., Bentsen, L., & Christensen, L. (2016). Update on specificities of stroke in women. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 45(12 Pt. 2), e409-e418. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.10.005>
- [3] Di Carlo, A., Lamassa, M., Balderschi, M., Pracucci, G., Basile, A. M., Wolfe, C. D., Giroud, M., Rudd, A., Ghetti, A., Inzitari, D., & European BIOMED Study of Stroke Care Group. (2003). Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke*, 34(5), 1114-1119. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000068410.07397.D7>
- [4] Girijala, R. L., Sohrabji, F., & Bush, R. L. (2017). Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. *Vascular medicine*, 22(2), 135-145. <https://doi.org/10.1177/1358863X16668263>
- [5] Lundberg, G. P., & Volgman, A. S. (2016). Burden of stroke in women. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 26(1), 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.04.010>
- [6] Triches, C., Schaan, B. D., Gross, J. L., & Azevedo, M. J. (2009). Macrovascular diabetic complications: clinical characteristics, diagnosis and management. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 53(6), 698-708. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000600002>
- [7] Appelros, P., Stegmayr, B., & Terént, A. (2009). Sex Differences in Stroke Epidemiology. *Stroke*, 40(4), 1082-1090. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.540781>
- [8] Jerath, N. U., Reddy, C., Freeman, W. D., Jerath, A. U., & Brown, R. D. (2011). Gender Differences in Presenting Signs and Symptoms of Acute Ischemic Stroke: A Population-Based Study. *Gender Medicine*, 8(5), 312-319. <https://doi.org/10.1016/j.genm.2011.08.001>
- [9] Labiche, L. A., Chan, W., Saldin, K. R., & Morgenstern, L. B. (2002). Sex and acute stroke presentation. *Annals of emergency medicine*, 40(5), 453-460. <https://doi.org/10.1067/mem.2002.128682>
- [10] Alamowitch, S., Eliasziw, M., Barnett, H. J., North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), ASA Trial Group, & Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Group. (2005). The risk and benefit of endarterectomy in women with symptomatic internal carotid artery disease. *Stroke*, 36(1), 27-31. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000149622.12636.1f>
- [11] Moretti, A., Ferrari, F., & Villa, R. F. (2015). Neuroprotection for ischaemic stroke: current status and challenges. *Pharmacology & therapeutics*, 146, 23-34. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.09.003>
- [12] Watanabe, K., Tanaka, M., Yuki, S., Hirai, M., & Yamamoto, Y. (2018). How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 62(1), 20-38. <https://doi.org/10.3164/jcbn.17-62>
- [13] Kern, R., Nagayama, M., Toyoda, K., Steiner, T., Hennerici, M. G., & Shinohara, Y. (2013). Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke. *Cerebrovascular diseases*, 35(5), 402-418. <https://doi.org/10.1159/000351753>
- [14] Kaste, M., Murayama, S., Ford, G. A., Dippel, D. W., Walters, M. R., Tatlisumak, T., & MCI-186 study group. (2013). Safety, tolerability and pharmacokinetics of MCI-186 in patients with acute ischemic stroke: new formulation and dosing regimen. *Cerebrovascular diseases*, 36(3), 196-204. <https://doi.org/10.1159/000353680>
- [15] Yamaguchi, T., Awano, H., Matsuda, H., Tanahashi, N., & PROTECT4.5 Investigators. (2017). Edaravone with and without 6Mg/Kg Alteplase within 4.5 Hours after Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5). *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*, 26(4), 756-765. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011>
- [16] Yang, J., Cui, X., Li, J., Zhang, C., Zhang, J., & Liu, M. (2015). Edaravone for acute stroke: Meta-analyses of data from randomized controlled trials. *Developmental neurorehabilitation*, 18(5), 330-335. <https://doi.org/10.3109/17518423.2013.830153>
- [17] 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. *Cerebrovascular diseases*, 15(3), 222-229. <https://doi.org/10.1159/000069318>
- [18] Kimura, K., Aoki, J., Sakamoto, Y., Kobayashi, K., Sakai, K., Inoue, T., Iguchi, Y., & Shibazaki, K. (2012). Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients – A preliminary study. *Journal of the neurological sciences*, 313(1-2), 132-136. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.006>
- [19] Manwani, B., & McCullough, L. D. (2019). On the Basis of Sex. *Stroke*, 50(9), 2285-2287. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025955>