

УДК 616.831-005.4-053.2

Masahiro Kamouchi<sup>1, 2</sup>, Hironori Sakai<sup>3-5</sup>, Yutaka Kiyohara<sup>6</sup>, Kazuo Minematsu<sup>7</sup>, Kunihiko Hayashi<sup>4</sup>, Takanari Kitazono<sup>8</sup><sup>1</sup>Department of Nephrology, Hypertension and Strokeology, Kyushu University Hospital, Fukuoka<sup>2</sup>Department of Health Care Administration and Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka<sup>3</sup>Data Management Department, Data Science Center, Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Tokyo<sup>4</sup>Graduate School of Health Sciences, Gunma University, Maebashi<sup>5</sup>Clinical Pharmacology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka<sup>6</sup>Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka<sup>7</sup>National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital, Suita<sup>8</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

## Гостре пошкодження нирок і едаравон при гострому ішемічному інсульті: реєстр інсульту Fukuoka

**Резюме. Актуальність.** Є повідомлення, що поглинач вільних радикалів едаравон, який використовується для лікування ішемічного інсульту, спричиняє фатальний побічний ефект — гостре пошкодження нирок (ГПН). **Мета:** з'ясувати, чи пов'язане використання едаравону із виникненням ГПН у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 5689 пацієнтів із гострим ішемічним інсультом із бази даних реєстру інсульту Fukuoka, які були госпіталізовані протягом 24 годин після появи симптомів інсульту. Для ідентифікації предикторів ГПН був зроблений аналіз логістичної регресії для когорти реєстру інсульту Fukuoka. З метою встановлення будь-якого зв'язку між виникненням ГПН і використанням едаравону було проведено дослідження «випадок — контроль» із вкладеним планом (гніздове дослідження). **Результати.** Гостре пошкодження нирок діагностовано у 128 із 5689 пацієнтів (2,2 %) із гострим ішемічним інсультом. Багатофакторний аналіз показав, що підтип інсульту, початковий рівень креатиніну в сироватці й наявність інфекційних ускладнень на етапі госпіталізації є предикторами розвитку ГПН. На відміну від цього використання поглинач вільних радикалів едаравону зменшувало ризик розвитку ГПН (багатоваріантне співвідношення шансів (СШ) 0,45; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,30–0,67). У дослідженні «випадок — контроль» із вкладеним планом було підтверджено, що використання едаравону негативно корелює з розвитком ГПН (скориговане на прихильність СШ 0,46, 95% ДІ 0,29–0,74). **Висновки.** Хоча ГПН чинить вірогідний вплив на клінічний результат у пацієнтів, які отримують стаціонарне лікування, едаравон має захисний ефект щодо розвитку ГПН у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. **Ключові слова:** пошкодження нирок; поглинач вільних радикалів; ішемічний інсульт; едаравон

### Вступ

Гостре порушення функції нирок часто виникає в пацієнтів у критичному стані. У нещодавно проведених дослідженнях продемонстровано, що навіть незначні й транзиторні зміни рівня креатиніну в сироватці крові асоціюються з тривалим перебуванням у стаціонарі й підвищеною захворюваністю й смертністю [1–7]. У хворих на гострий ішемічний інсульт функція нирок може бути порушена через різні фактори, такі як високий

кров'яний тиск, інфаркт нирок, обумовлений кардіогенною емболією, та інфекційні ускладнення. Отже, виникнення гострого пошкодження нирок (ГПН) не є рідкісним у пацієнтів, які перенесли гострий ішемічний інсульт, і воно може значно впливати на клінічний результат інсульту.

Поглинач вільних радикалів едаравон широко застосовувався для лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом в Японії з початку його використання в

червні 2001 року [8]. Накопичилися випадки, коли під час використання едаравону несподівано розвинулося ГПН [9]. Мало відомо про фактори, що асоціюються з розвитком ГПН після гострого ішемічного інсульту. Отже, едаравон вважається одним із ймовірних факторів, що спричиняють ГПН у клінічних умовах.

**Метою** даного дослідження було з'ясувати, чи асоціюється використання едаравону з розвитком ГПН у когорті пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

## Матеріали та методи

### Учасники дослідження

Когорта учасників дослідження складалася з 5689 пацієнтів, зареєстрованих у реєстрі Fukuoka (FSR) з червня 2001 року по травень 2009 року. FSR є мультицентровим реєстром, що базується на даних, отриманих у лікарнях, де були зареєстровані хворі на гострий інсульт, — університетській лікарні Kyushu й 6 інших інсультних центрах у Fukuoka, Японія. Дослідження FSR було схвалено оглядовою інституційною колегією комітету з етики університету Kyushu й кожної лікарні, що брала участь у дослідженні (UMIN00000800) [10–12]. Були переглянуті історії хвороби усіх пацієнтів, які були госпіталізовані до лікарень — учасниць дослідження з червня 2001 року по травень 2009 року. Серед них були вибрані й включені в це дослідження всі пацієнти з ішемічним інсультом, госпіталізовані протягом 24 годин після появи симптомів інсульту. Медичні дані цих пацієнтів аналізувалися незалежно від початкового стану пацієнтів, і вони були «засліплені» до досягнення кінцевої точки цього дослідження. Дизайн і протокол даного дослідження були зареєстровані (UMIN000003938).

Інсульт визначався як раптовий безсудомний і фокальний неврологічний дефіцит, що зберігався понад 24 години, і класифікувався як інфаркт мозку, крововилив у мозок, субарахноїдальний крововилив або інший тип інсульту за допомогою методів нейровізуалізації, включно з комп'ютерною томографією і/або магнітно-резонансною томографією. Інфаркт головного мозку також був класифікований на підтипи: лакунарний інфаркт, атеротромботичний інфаркт, кардіоемболічний інфаркт і некласифікований тип інфаркту на підставі Класифікації цереброваскулярної хвороби III, запропонованої Національним інститутом неврологічних розладів та інсульту [13], і на основі діагностичних критеріїв дослідження Org 10172 у дослідженні гострого інсульту [14] і цільової групи щодо емболії головного мозку [15] для підтипів інфаркту головного мозку.

### Клінічна оцінка

Артеріальна гіпертензія визначалася як хронічне підвищення систолічного артеріального тиску 140 мм рт.ст. і більше або діастолічного тиску 90 мм рт.ст. і більше або як лікування антигіпертензивними препаратами. Цукровий діабет визначався за діагностичними критеріями Японського товариства діабету [16] у хронічній стадії або як наявність цукрового діабету в анамнезі. Дисліпідемію визначали як рівень холестерину лі-

попротеїнів низької щільності 140 мг/дл або більше, рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності менше від 40 мг/дл, тригліцеридів — 150 мг/дл або більше або лікування холестерин-знижуючими препаратами. Фібриляцію передсердь діагностували на підставі електрокардіографічних даних при госпіталізації або під час перебування в стаціонарі. Інфекційні ускладнення при госпіталізації включали клінічно діагностовані інфекції в будь-яких органах за наявності збільшення кількості лейкоцитів до 10 000/мл або більше і/або збільшення рівня С-реактивного протеїну до 5 мг/дл або більше [17]. Лікування інсульту, що розпочиналося на етапі госпіталізації, включало 5 груп препаратів відповідно до їх фармакологічної дії — тромболітик, антикоагулянт, антиагрегант, препарат для усунення набряку мозку й поглинач вільних радикалів.

Тяжкість неврологічних змін оцінювали, використовуючи шкалу інсульту Національного інституту здоров'я (NIHSS). Смерть визначалася як смертність від будь-яких причин під час перебування в стаціонарі. Для визначення короткострокового функціонального результату оцінювали постінсультні функціональні порушення за допомогою модифікованої шкали Ренкіна (mRS). Неприятливий функціональний результат визначали як залежність пацієнта від сторонньої допомоги (mRS 2–5).

### Визначення пошкодження нирок

Наявність пошкодження нирок на початку дослідження визначали, коли на етапі госпіталізації рівень креатиніну в сироватці був більше від 1,5 мг/дл. ГПН діагностували з використанням критеріїв, описаних раніше [17]. Коротко: (1) якщо рівень креатиніну в сироватці при надходженні в стаціонар становив 1,2 мг/дл або менше, ГПН визначали як наявність підвищеного рівня креатиніну на 0,5 мг/дл або більше й показника креатиніну понад 1,2 мг/дл; (2) якщо рівень креатиніну в сироватці при надходженні в стаціонар становив більше ніж 1,2 мг/дл, то ГПН діагностували при підвищенні рівня креатиніну на 50 % або більше. Виявлення цих патологічних змін протягом 21 доби з моменту появи симптомів розглядалося як свідчення наявності ГПН. Рівень креатиніну в сироватці вимірювали  $3,17 \pm 1,22$  (середнє значення  $\pm$  SD) рази протягом усього періоду перебування в стаціонарі. Діаліз до початку інсульту виконувався 142 пацієнтам (2,5 %), які були включені в дослідження.

### Статистичний аналіз

Неперервні змінні порівнювали за допомогою непарного t-тесту, а категоріальні змінні порівнювали за допомогою тесту  $\chi^2$ -квадрат. Тяжкість неврологічного стану, що оцінювалася за шкалою NIHSS, порівнювали, використовуючи тест суми рангів Вілкоксона.

Для визначення незалежних факторів, пов'язаних із ГПН, було проведено багатовимірний аналіз логістичної регресії. Багатофакторна модель включала змінні, що були статистично вірогідними в однофакторному аналізі або були клінічно важливими для асоціації, а

саме: вік, стать, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет, фібриляція передсердь, підтипи інсульту, початковий кватильний показник за NIHSS, систолічний кров'яний тиск, сироватковий креатинін та інфекційні ускладнення при надходженні до стаціонару, а також лікування інсульту, що починали при надходженні до стаціонару.

Було також проведено дослідження «випадок — контроль» з метою контролю змішування за показаннями. Оцінки показників схильності отримували з моделей логістичної регресії, що передбачають вірогідність використання едаравону в цій когорті. У регресійних моделях експозиція едаравону була залежною змінною, а вік, стать, підтип інсульту, рівень креатиніну в сироватці й показник за шкалою NIHSS — незалежними змінними. Із 5689 пацієнтів були відібрані пацієнти, у котрих розвилася ГПН протягом 21 доби після початку симптомів інсульту. У контрольну групу за випадковим принципом відбирали пацієнтів, які мали певний показник схильності до застосування едаравону, але в яких не розвилася ГПН. Для порівняння з кожним випадком ГПН відбиралося дві особи з контрольної групи методом псевдорандомізації (рис. 1). Для оцінки коефіцієнта шансів (співвідношення шансів, СШ) у дослідженні «випадок — контроль» із вкладеним планом виконували умовний логістичний регресійний аналіз. Значення P менше від 0,05 вважали статистично вірогідними. Усі статистичні аналізи проводили з використанням статистичного пакета SAS версії 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

## Результати

### Клінічні характеристики пацієнтів із ГПН

ГПН розвилася у 128 з 5689 пацієнтів (2,2 %) із гострим ішемічним інсультом. Клінічна картина пацієнтів з/без ГПН подана в табл. 1. У пацієнтів, у котрих

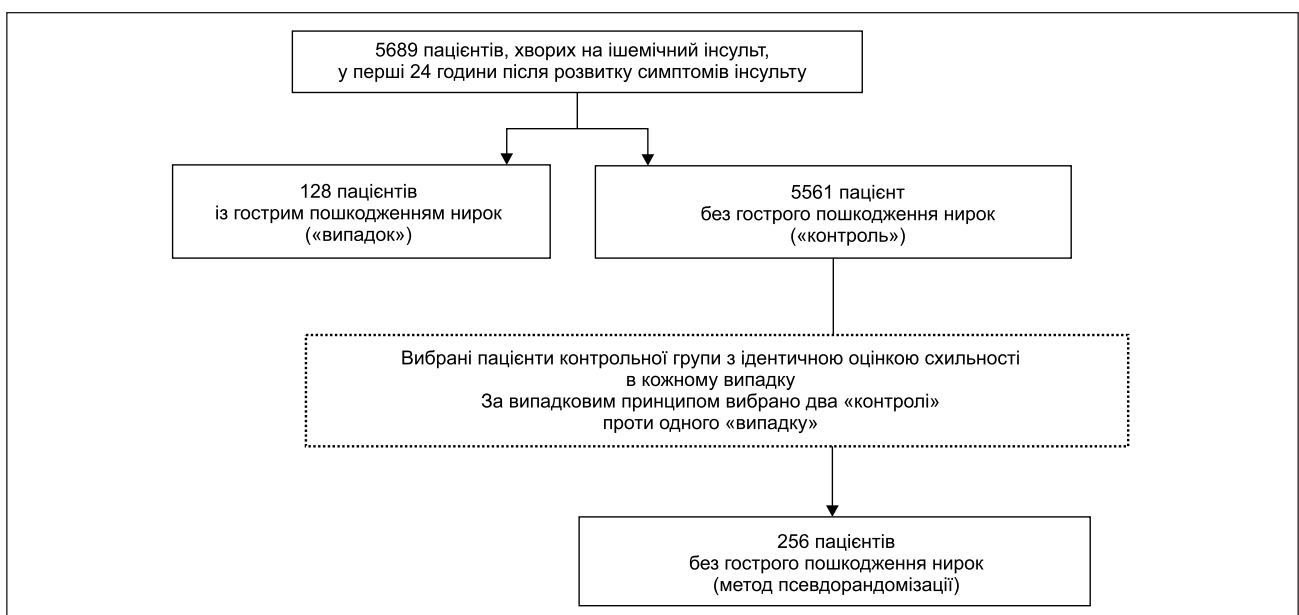
після інсульту виникло ГПН, цукровий діабет і фібриляція передсердь були більш поширеними, а дисліпідемія — менш поширеною. У пацієнтів із ГПН частіше діагностувався кардіоемболічний інсульт, а рівень сироваткового креатиніну при надходженні до стаціонару був вищим. Едаравон вводили 3968 пацієнтам — спочатку 30 мг протягом 24 годин від початку інсульту, потім двічі на день протягом 8,36 ± 3,90 (середнє значення ± SD) доби. Рівень креатиніну в сироватці крові на етапі госпіталізації був нижчим у пацієнтів, які отримували едаравон (0,83 ± 0,60 мг/дл), ніж у пацієнтів, які не отримували цей препарат (1,45 ± 1,77 мг/дл, P < 0,001). У схемі лікування, що розпочинали на етапі госпіталізації, едаравон частіше вводили пацієнтам без ГПН.

### Клінічні результати після ГПН

Неврологічні симптоми на етапі госпіталізації були вірогідно більш тяжкими в пацієнтів із ГПН, ніж у пацієнтів без ГПН (табл. 1). Частота госпітальної смертності була значно вищою в пацієнтів із ГПН. Серед тих, хто вижив після інсульту, показник за mRS був вищим у пацієнтів із ГПН, і серед хворих із ГПН було більше осіб із несприятливим функціональним результатом на момент виписки зі стаціонару (табл. 2).

### Фактори, що асоціювалися з розвитком ГПН

ГПН частіше спостерігалось в пацієнтів, які вже мали пошкодження нирок до розвитку інсульту (13,2 %), ніж у пацієнтів без цієї патології (1,4 %, P < 0,001). Для вивчення незалежних факторів, асоційованих із розвитком ГПН, ми провели логістичний регресійний аналіз. Багатофакторна модель виявила, що підтип інсульту, рівень креатиніну в сироватці крові й наявність інфекційних ускладнень на момент госпіталізації збільшують ризик розвитку ГПН (табл. 3). На відміну від цього модель показала, що використання



**Рисунок 1. Блок-схема для відбору пацієнтів основної й контрольної групи в даному дослідженні «випадок — контроль»**

едаравону негативно асоціюється з частотою розвитку ГПН (СШ 0,45; 95% довірчий інтервал 0,30–0,67;  $P < 0,001$ ).

### Едаравон і ГПН у когортному й гніздовому дослідженні «випадок — контроль» із вкладеним планом

Оскільки едаравон не так часто призначався пацієнтам, які вже мали пошкодження нирок до розвитку інсульту (21,7 %), порівняно з тими, хто не мав такої патології (73,6 %), зв'язок між використанням едаравону й розвитком ГПН вивчався в субпопуляціях залежно від наявності пошкодження нирок до розвитку інсульту. Отже, використання едаравону не підвищувало ризику виникнення ГПН незалежно від наявності пошкодження нирок на етапі надходження в стаціонар. У цілому коефіцієнт ризику ГПН був вірогідно нижчим у пацієнтів, які отримували едаравон (табл. 4). Для контролю змішування за показаннями асоціація була також під-

тверджена 128 «випадками» і псевдорандомізованими 256 «контролями» (табл. 5). Хоча рівень креатиніну в сироватці крові на етапі госпіталізації різнився в пацієнтів із ГПН ( $2,51 \pm 2,12$  мг/дл) і пацієнтів, які не мали ГПН ( $1,19 \pm 1,45$  мг/дл), оцінка схильності до введення едаравону була однаковою. Було встановлено, що використання едаравону є вірогідним фактором зниження ризику розвитку ГПН (скориговане на схильність СШ 0,46; 95% довірчий інтервал 0,29–0,74;  $P = 0,001$ ).

Гніздове дослідження «випадок — контроль» було виконане після проведення псевдорандомізації (імовірність використання едаравону).

### Обговорення

Результати нещодавно проведених досліджень продемонстрували, що ГПН є незалежним предиктором коротко- і довготривалої захворюваності й смертності у хворих у критичному стані [1, 2, 4, 6]. Навіть незначне порушення функції нирок вірогідно впливає на

Таблиця 1. Порівняння початкових клінічних даних у пацієнтів з/без ГПН

Клінічні дані	Пацієнти без ГПН, n = 5561	Пацієнти з ГПН, n = 128	P
Вік, роки, середнє значення $\pm$ SD	72,4 $\pm$ 11,9	73,70 $\pm$ 9,95	0,17
Жінки, n (%)	2258 (40,6)	53 (41,4)	0,86
<i>Фактори ризику, n (%)</i>			
Артеріальна гіпертензія	4157 (74,8)	102 (79,7)	0,20
Дисліпідемія	1907 (34,3)	32 (25,0)	0,03
Цукровий діабет	1741 (31,3)	53 (41,4)	0,02
Фібриляція передсердь	1570 (28,2)	58 (45,3)	< 0,001
<i>Підтипи інсульту, n (%)</i>			
Кардіоемболічний	1671 (30,0)	60 (46,9)	< 0,001
Лакунарний	1490 (26,8)	14 (10,9)	
Атеротромботичний	1299 (23,4)	27 (21,1)	
Невизначений	1101 (19,8)	27 (21,1)	
Показник за шкалою NIHSS на момент госпіталізації, середнє значення (міжквартильний інтервал)	4 (2–10)	7 (3–15,5)	< 0,001
Систолічний кров'яний тиск на момент госпіталізації, мм рт.ст., середнє значення $\pm$ SD	161 $\pm$ 29	162 $\pm$ 31	0,65
Сироватковий креатинін на момент госпіталізації, мг/дл, середнє значення $\pm$ SD	0,99 $\pm$ 1,10	2,51 $\pm$ 2,12	< 0,001
Інфекційні ускладнення, n (%)	838 (15,1)	35 (27,3)	< 0,001
<i>Лікування інсульту на етапі госпіталізації, n (%)</i>			
Тромболізис	414 (7,4)	12 (9,4)	0,41
Антикоагулянт	3568 (64,2)	87 (68,0)	0,37
Антиагрегант	4167 (74,9)	77 (60,2)	< 0,001
Препарат для усунення набряку мозку	1410 (25,4)	41 (32,0)	0,09
Поглинач вільних радикалів	3909 (70,3)	59 (46,1)	< 0,001

Таблиця 2. Відмінності в клінічних результатах у пацієнтів з/без ГПН

Показник	Пацієнти без ГПН	Пацієнти з ГПН	P
Усього	n = 5561	n = 128	< 0,001
Госпітальна смертність, n (%)	282 (5,1)	37 (28,9)	
Пацієнти, які вижили після інсульту	n = 5279	n = 91	
Показник за mRS на момент виписки зі стаціонару, середнє значення (міжквартильний інтервал)	2 (1–4)	3 (1–4)	0,004
Несприятливий функціональний результат, n (%)	3071 (58,2)	66 (72,5)	0,006

Таблиця 3. Багатофакторний аналіз факторів, що асоціюються з розвитком гострого пошкодження нирок

Фактор	Необроблені		Багатофакторні скореговані		P
	СШ	95% ДІ	СШ	95% ДІ	
Вік	1,01	0,99–1,03	1,00	0,98–1,02	0,99
Жінки	1,03	0,72–1,48	1,07	0,72–1,58	0,75
<i>Фактор ризику</i>					
Артеріальна гіпертензія	1,38	0,89–2,14	1,23	0,76–1,99	0,40
Дисліпідемія	0,65	0,43–0,98	0,85	0,55–1,31	0,46
Цукровий діабет	1,57	1,10–2,24	1,40	0,95–2,07	0,09
Фібриляція передсердь	2,13	1,49–3,03	1,57	0,93–2,65	0,09
<i>Підтипи інсульту</i>					
Лакунарний	1,00		1,00		
Атеротромботичний	2,21	1,16–4,24	2,15	1,04–4,43	0,04
Кардіоемболічний	3,82	2,13–6,87	3,21	1,39–7,42	0,006
Невизначений	2,61	1,36–5,00	2,97	1,43–6,17	0,004
<i>Тяжкість неврологічних змін на етапі госпіталізації</i>					
NIHSS Q1 (0–2)	1,00		1,00		
NIHSS Q2 (3–4)	1,44	0,81–2,54	1,53	0,84–2,78	0,16
NIHSS Q3 (5–10)	1,66	0,97–2,83	1,42	0,80–2,52	0,23
NIHSS Q4 (11–42)	2,47	1,49–4,09	1,56	0,84–2,89	0,16
Систолічний кров'яний тиск на момент госпіталізації	1,00	1,00–1,01	1,00	0,99–1,01	0,91
Сироватковий креатинін на момент госпіталізації	1,43	1,34–1,52	1,40	1,30–1,50	< 0,001
Інфекційні ускладнення	2,08	1,40–3,08	1,61	1,04–2,49	0,03
<i>Лікування інсульту, розпочате в день госпіталізації</i>					
Тромболізіс	1,29	0,70–2,35	1,25	0,66–2,40	0,49
Антикоагулянт	1,19	0,81–1,73	0,75	0,48–1,16	0,19
Антиагрегант	0,51	0,35–0,72	0,72	0,45–1,15	0,17
Препарат для усунення набряку мозку	1,39	0,95–2,02	0,90	0,57–1,41	0,63
Поглинач вільних радикалів	0,36	0,25–0,51	0,45	0,30–0,67	< 0,001

клінічний результат у стаціонарних пацієнтів. Дане дослідження показало, що ГПН спостерігалось у 2,2 % пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. У цих пацієнтів початковий неврологічний дефіцит мав тенденцію до важкого ступеня вираженості, а клінічні результати були несприятливими. Хронічна хвороба нирок асоціювалася з несприятливим функціональним результатом у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом [12, 18]. Крім того, вважається, що ГПН погіршує клінічні результати після гострого ішемічного інсульту.

У цьому дослідженні встановлено такі клінічні предиктори ГПН: підтипи інсульту, наявність інфекційних захворювань при надходженні до стаціонару й рівень креатиніну в сироватці крові під час госпіталізації. Ці фактори аналогічні тим, що були описані в попередніх дослідженнях [19, 20]. Крім того, у цьому дослідженні було встановлено новий факт: едаравон є захисним фактором щодо розвитку ГПН. У цьому дослідженні ми вперше мали на меті підтвердити, що едаравон не підвищує ризик розвитку ГПН у великій когорті пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Однак несподівано було встановлено протективний ефект едаравону щодо розвитку ГПН.

Едаравон є поглиначем вільних радикалів, що насправді був розроблений для покращання клінічних результатів у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом [8]. Едаравон широко застосовувався для лікування гострого ішемічного інсульту протягом понад 10 років із моменту його затвердження Міністерством охорони здоров'я, праці та добробуту Японії. Протягом десятиліття ГПН було визнано як можливий побічний ефект, асоційований із використанням едаравону, на основі повідомлень про відповідні клінічні випадки [9]. І навпаки, у ряді експериментальних досліджень із моделями пошкодження нирок у тварин було продемонстровано захисний ефект едаравону щодо розвитку пошкодження нирок, спричиненого різними патологічними процесами, такими як пуроміцин-амінонуклеозидний нефроз [21], ішемічно-реперфузійне пошкодження нирок [22–24] і цисплатин-індуковане пошкодження нирок [25–27]. У цьому дослідженні едаравон мав тенденцію знижувати ризик ГПН незалежно від наявності пошкодження нирок на початковому етапі. Для контролю будь-яких змішаних показань було виконано багатоваріантне коригування за допомогою моделі логістичної регресії й псевдорандомізація в дослідженні «випадок — контроль». Проте використання едаравону було визначено як негативний предиктор розвитку ГПН. Ці результати демонструють, що едаравон може позитивно впливати на ризик розвитку ГПН при його клінічному застосуванні в пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.

У даного дослідження є кілька обмежень і сильних сторін. По-перше, у цьому обсерваційному дослідженні спостерігалось потенційне змішування даних, оскільки едаравон рідше застосовувався в пацієнтів, які мали пошкодження нирок до розвитку інсульту, ніж у пацієнтів без даної патології. У даному дослідженні це є суттєвою перешкодою, хоча для контролю було проведено багатоваріантне коригування й порівняння схильності. Що стосується упередженості в виборі учасників, у це дослідження були включені лише пацієнти, які про-

**Таблиця 4. Використання едаравону в пацієнтів з/без ГПН у когортному дослідженні**

Показник	Едаравон		ВР	95% ДІ	Р
	Так	Ні			
<i>Усього</i>					
ГПН	59	69	0,37	0,26–0,52	< 0,001
Відсутність ГПН	3909	1652			
<i>Креатинін у сироватці крові ≤ 1,5 мг/дл на момент госпіталізації</i>					
ГПН	52	20	0,93	0,56–1,55	0,79
Відсутність ГПН	3824	1369			
<i>Креатинін у сироватці крові &gt; 1,5 мг/дл на момент госпіталізації</i>					
ГПН	7	49	0,51	0,24–1,10	0,07
Відсутність ГПН	85	283			

**Примітка:** ВР — відносний ризик.

**Таблиця 5. Використання едаравону в пацієнтів із ГПН і пацієнтів контрольної групи, вибраних методом псевдорандомізації**

	Едаравон		Умовне СШ	95% ДІ	Р
	Так	Ні			
Наявність ГПН	59	69	0,46	0,29–0,74	0,001
Відсутність ГПН	161	95			

ходили лікування в стаціонарі, і не використовувалися бази даних з усіх частин Японії. Однак характеристики зареєстрованих пацієнтів були такими ж, як у загальнонаціональному дослідженні [28]. Щоб уникнути будь-якого упередження дослідника, усі суб'єкти, які відповідали критеріям включення, були включені з великого багаточентрового реєстру, і інформація збиралася координаторами дослідження, які були «засліплені» щодо кінцевих точок. У пацієнтів, які отримували лікування едаравоном, більш ретельно моніторували пошкодження нирок, що могло призвести до упередженості виявлення. Однак це зміщення призвело б до перекосу результатів у бік позитивної асоціації між едаравоном і ГПН. Навпаки, отримані результати були протилежними, тобто едаравон негативно асоціювався з ГПН. Урешті-решт, лікування ішемічного інсульту, включно з внутрішньовенною гідратацією, може вплинути на розвиток ГПН. Необхідно проводити подальші дослідження, щоб з'ясувати, чи спричиняє едаравон захисний ефект щодо розвитку ГПН.

## Список літератури

1. Metnitz P.G., Krenn C.G., Steltzer H. et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients // *Crit. Care Med.* — 2002. — 30. — 2051-2058.
2. Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S. et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience // *Kidney Int.* — 2004. — 66. — 1613-1621.
3. Chertow G.M., Burdick E., Honour M. et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — 16. — 3365-3370.
4. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R. et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study // *JAMA.* — 2005. — 294. — 813-818.
5. Hoste E.A., Clermont G., Kersten A. et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis // *Crit. Care.* — 2006. — 10. — R73.
6. Liangos O., Wald R., O'Bell J.W. et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — 1. — 43-51.
7. Coca S.G., Yusuf B., Shlipak M.G. et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* — 2009. — 53. — 961-973.
8. 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.
9. Watanabe T., Tahara M., Todo S. The novel antioxidant edaravone: from bench to bedside // *Cardiovasc. Ther.* — 2008. — 26. — 101-114.
10. Kamouchi M., Matsuki T., Hata J. et al. Prestroke glycemic control is associated with the functional outcome in acute ischemic stroke. The Fukuoka Stroke Registry // *Stroke.* — 2011. — 42. — 2788-2794.
11. Kuwashiro T., Sugimori H., Ago T. et al. Risk factors predisposing to stroke recurrence within one year of non-cardioembolic stroke onset: The Fukuoka Stroke Registry // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — 33. — 141-149.
12. Kumai Y., Kamouchi M., Hata J. et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke // *Neurology.* — 2012. — 78. — 1909-1915.
13. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III // *Stroke.* — 1990. — 21. — 637-676.
14. Adams H.P. Jr, Bendixen B.H., Kappelle L.J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Toast. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment // *Stroke.* — 1993. — 24. — 35-41.
15. Cardiogenic brain embolism. Cerebral Embolism Task Force // *Arch. Neurol.* — 1986. — 43. — 71-84.
16. Seino Y., Nanjo K., Tajima N. et al. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus // *Diabetol. Int.* — 2010. — 1. — 2-20.
17. Hishida A. Clinical analysis of 207 patients who developed renal disorders during or after treatment with edaravone reported during post-marketing surveillance // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2007. — 11. — 292-296.
18. Naganuma M., Koga M., Shiokawa Y. et al. Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcome after intravenous rt-PA: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry // *Cerebrovasc. Dis.* — 2011. — 31. — 123-129.
19. Covic A., Schiller A., Mardare N.G. et al. The impact of acute kidney injury on short-term survival in an Eastern European population with stroke // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2008. — 23. — 2228-2234.
20. Tsagalas G., Akrivos T., Alevizaki M. et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after first acute stroke // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — 4. — 616-622.
21. Matsumura H., Ashida A., Hirano K. et al. Protective effect of radical scavenger edaravone against puromycin nephrosis // *Clin. Nephrol.* — 2006. — 66. — 405-410.
22. Doi K., Suzuki Y., Nakao A. et al. Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney // *Kidney Int.* — 2004. — 65. — 1714-1723.
23. Tahara M., Nakayama M., Jin M.B. et al. A radical scavenger, edaravone, protects canine kidneys from ischemia-reperfusion injury after 72 hours of cold preservation and autotransplantation // *Transplantation.* — 2005. — 80. — 213-221.
24. Matsuyama M., Hayama T., Funao K. et al. Treatment with edaravone improves the survival rate in renal warm ischemia-reperfusion injury using rat model // *Transplant. Proc.* — 2006. — 38. — 2199-2200.
25. Sueishi K., Mishima K., Makino K. et al. Protection by a radical scavenger edaravone against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 2002. — 451. — 203-208.
26. Satoh M., Kashihara N., Fujimoto S. et al. A novel free radical scavenger, edaravone, protects against cisplatin-induced acute renal damage in vitro and in vivo // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2003. — 305. — 1183-1190.
27. Iguchi T., Nishikawa M., Chang B. et al. Edaravone inhibits acute renal injury and cyst formation in cisplatin-treated rat kidney // *Free Radic. Res.* — 2004. — 38. — 333-341.
28. Kimura K., Kazui S., Minematsu K. et al. Hospital-based prospective registration of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — 13. — 1-11.

Оригінал статті надрукований  
у Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. —  
2013. — Vol. 22, № 8. — e470-e476 ■

Masahiro Kamouchi<sup>1, 2</sup>, Hironori Sakai<sup>3-5</sup>, Yutaka Kiyohara<sup>6</sup>, Kazuo Minematsu<sup>7</sup>, Kunihiro Hayashi<sup>4</sup>, Takanari Kitazono<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Hypertension and Stroke, Kyushu University Hospital, Fukuoka

<sup>2</sup>Department of Health Care Administration and Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

<sup>3</sup>Data Management Department, Data Science Center, Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Tokyo

<sup>4</sup>Graduate School of Health Sciences, Gunma University, Maebashi

<sup>5</sup>Clinical Pharmacology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka <sup>6</sup>Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

<sup>7</sup>National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital, Suita

<sup>8</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

### Острое повреждение почек и эдаравон при остром ишемическом инсульте: реестр инсульта Fukuoka

**Резюме. Актуальность.** Имеются сообщения, что поглотитель свободных радикалов эдаравон, который используется для лечения ишемического инсульта, вызывает фатальный побочный эффект — острое повреждение почек (ОПП). **Цель:** выяснить, связано ли использование эдаравона с возникновением ОПП у пациентов с острым ишемическим инсультом. **Материалы и методы.** В исследование были включены 5689 пациентов с острым ишемическим инсультом из базы данных реестра инсульта Fukuoka, которые были госпитализированы в течение 24 часов после появления симптомов инсульта. Для идентификации предикторов ОПП был сделан анализ логистической регрессии для когорты реестра инсульта Fukuoka. С целью установления какой-либо связи между возникновением ОПП и использованием эдаравона было проведено исследование «случай — контроль» с вложенным планом (гнездовое исследование). **Результаты.** Острое повреждение почек диагностировано у 128 из 5689 пациентов (2,2 %) с острым ише-

мическим инсультом. Многофакторный анализ показал, что подтип инсульта, начальный уровень креатинина в сыворотке и наличие инфекционных осложнений на этапе госпитализации являются предикторами развития ОПП. В отличие от этого использование поглотителя свободных радикалов эдаравона уменьшало риск развития ОПП (многовариантное отношение шансов (ОШ) 0,45; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,30–0,67). В исследовании «случай — контроль» с вложенным планом было подтверждено, что использование эдаравона отрицательно коррелирует с развитием ОПП (скорректированное на приверженность ОШ 0,46; 95% ДИ 0,29–0,74). **Выводы.** Хотя ОПП оказывает достоверное влияние на клинический результат у пациентов, получающих стационарное лечение, эдаравон имеет защитный эффект в отношении развития ОПП у пациентов с острым ишемическим инсультом. **Ключевые слова:** повреждение почек; поглотитель свободных радикалов; ишемический инсульт; эдаравон

Masahiro Kamouchi<sup>1, 2</sup>, Hironori Sakai<sup>3-5</sup>, Yutaka Kiyohara<sup>6</sup>, Kazuo Minematsu<sup>7</sup>, Kunihiro Hayashi<sup>4</sup>, Takanari Kitazono<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Hypertension and Stroke, Kyushu University Hospital, Fukuoka

<sup>2</sup>Department of Health Care Administration and Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

<sup>3</sup>Data Management Department, Data Science Center, Development Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Tokyo

<sup>4</sup>Graduate School of Health Sciences, Gunma University, Maebashi

<sup>5</sup>Clinical Pharmacology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

<sup>6</sup>Department of Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka

<sup>7</sup>National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital, Suita

<sup>8</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

### Acute kidney injury and edaravone in acute ischemic stroke: the Fukuoka stroke registry

**Abstract. Background.** A free radical scavenger, edaravone, which has been used for the treatment of ischemic stroke, was reported to cause acute kidney injury (AKI) as a fatal adverse event. The aim of the present study was to clarify whether edaravone is associated with AKI in patients with acute ischemic stroke. **Materials and methods.** From the Fukuoka Stroke Registry database, 5689 consecutive patients with acute ischemic stroke who were hospitalized within 24 hours of the onset of symptoms were included in this study. A logistic regression analysis for the Fukuoka Stroke Registry cohort was done to identify the predictors for AKI. A propensity score-matched nested case-control study was also performed to elucidate any association between AKI and edaravone. **Results.** Acute kidney injury occurred in 128 of 5689 patients (2.2 %) with acute ischemic stroke. A multivariate analy-

sis revealed that the stroke subtype, the basal serum creatinine level, and the presence of infectious complications on admission were each predictors of developing AKI. In contrast, a free radical scavenger, edaravone, reduced the risk of developing AKI (multivariate-adjusted odds ratio (OR) 0.45, 95% confidence interval (CI) 0.30–0.67). Propensity score-matched case-control study confirmed that edaravone use was negatively associated with AKI (propensity score-adjusted OR 0.46, 95% CI 0.29–0.74). **Conclusions.** Although AKI has a significant impact on the clinical outcome of hospital inpatients, edaravone has a protective effect against the development of AKI in patients with acute ischemic stroke.

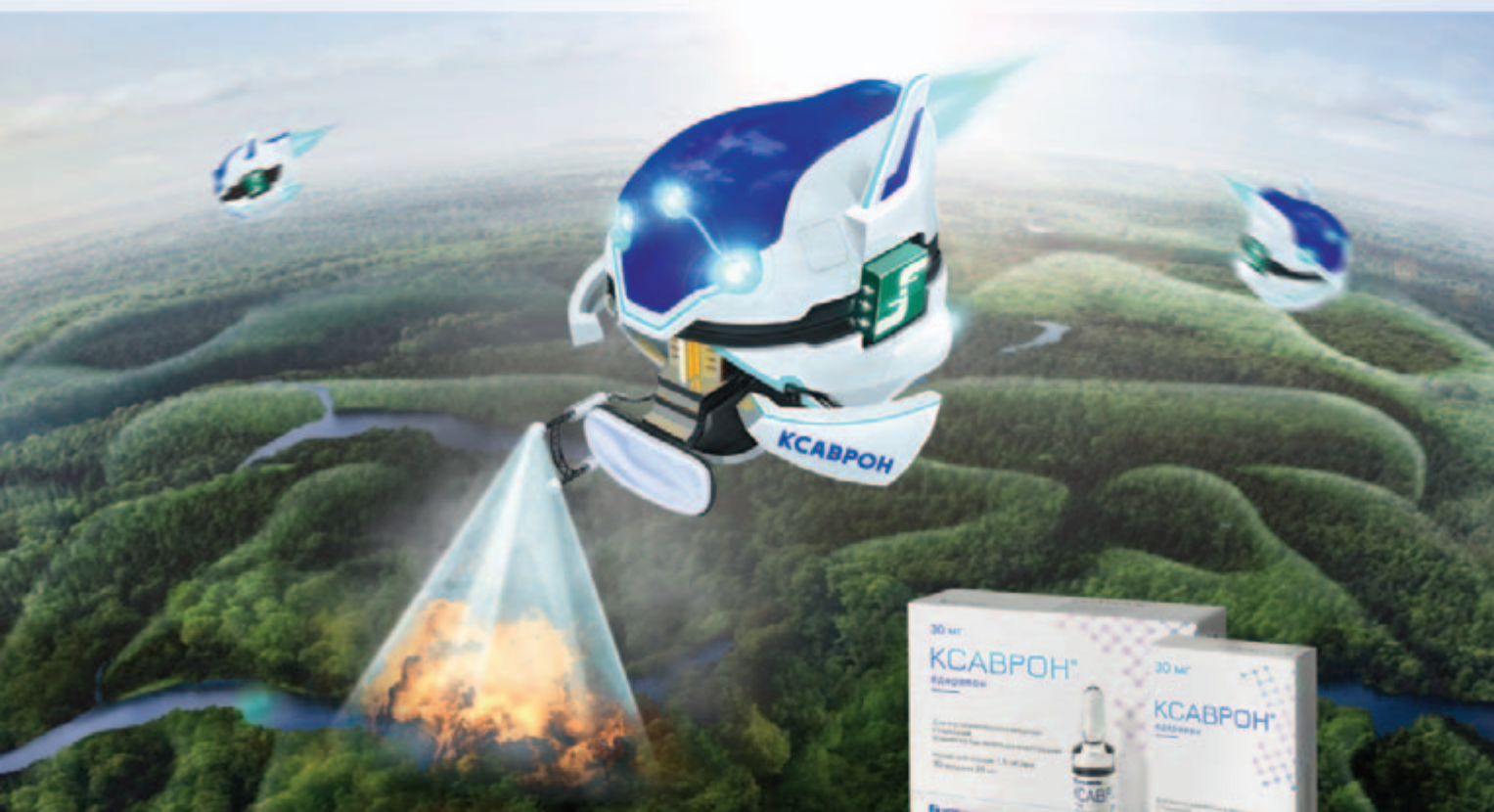
**Keywords:** kidney injury; free radical scavenger; ischemic stroke; edaravone



# КСАВРОН

## едаравон

Рання емпірична терапія гострого ішемічного інсульту



## Блокатор ішемічного каскаду

**Ксаврон/Хаврон**  
розчин для ін'єкцій  
скорочена інструкція для медичного застосування

РП МОЗ України: ЦА/16780/01/01 від 21.06.2016.

Склад: 1 мл розчину містить 1,5 мг едаравону.

Фармакотерапевтична група: інші препарати для лікування захворювань ЦНС.

АТХ N07 XX.

**Фармакологічні властивості.** Вільні радикали, такі як гідроксильні радикали (ОН $\cdot$ ), є одними з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією, при ішемії або крововиливій у момент відновлення прохідності через аномальне збільшення продукування арахідонової кислоти збільшується кількість вироблених вільних радикалів. Ці вільні радикали сприяють перекисне окислення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку. На гострій стадії ішемічного інфаркту мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. Едаравон, завдяки своєму протипульсальному впливові на перекисне окислення ліпідів шляхом зв'язування вільних радикалів, демонструє гальмування розвитку захворювання шляхом зменшення окисного пошкодження клітин мозку (судинні ендотеліальні клітини/нервові клітини).

**Показання.** Полегшення неврологічних симптомів, проявів порушень діяльності у повсякденному житті та функціональних розладів, пов'язаних з гострим ішемічним інсультом. Спеціалізовані прогресування функціональних розладів у хворих на бічний амнотрофічний склероз.

**Протипоказання.** Тяжка форма шокрової недостатності. Печеркуватість до складових препарату.

**Спосіб застосування та дози.** Неврологічні симптоми, пов'язані з гострим ішемічним інсультом: 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 натрію хлориду 0,9%. Терапію слід розпочати впродовж 24 годин після появи симптомів, тривалість лікування – не менше 14 днів.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 20 мл в ампулах скляних, по 2 ампули у контурній чарунковій упаковці, по 1 чарунковій упаковці у ланці з картоном; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 2 чарункові упаковки у ланці з картоном.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник:** ТОВ "Юрія-Фарм".

Дія...  
Не вказано для професійної діяльності спеціалістів медичної практики. Для розповсюдження на сайтах та конференціях на медичну тематику. Ця інформація, в тому числі про молекулярну вагу, належить до інформації для медичного застосування.  
Розповсюдження інформації для медичного застосування лікарів медичної практики.

