

ИЗУЧЕНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ БАЗЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ,  
СОДЕРЖАЩИХ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТ,  
У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТОМ И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯМИ.

Эрлих А.Д., Грацианский Н.А.

Лаборатория клинической кардиологии НИИ Физико-химической медицины ФМБА России,  
Москва

**ПРЕДПОСЫЛКИ.** Основанием для широкого применения различных медицинских вмешательств, особенно при распространенных заболеваниях и состояниях, являются данные исследований, выполненных в соответствии определенными требованиями.

В зависимости от дизайна клинические исследования предоставляют данные разной степени убедительности (надёжности). Убедительность результатов наблюдательных исследований меньше, контролируемых рандомизированных - больше. Надёжность данных последних возрастает со степенью «ослепления». Клинические испытания должны выполняться на группах хорошо охарактеризованных пациентов, у которых одновременно используются необходимые современные стандартные методы лечения. Для получения достоверного результата количество включенных участников должно соответствовать числу регистрируемых конечных точек, или ожидаемой разнице в их числе между сравниваемыми группами и т.д. и т.п. На основании принципов медицины, основанной на доказанном, международные и национальные профессиональные медицинские сообщества формируют и более или менее регулярно обновляют руководства для практикующих врачей и организаторов здравоохранения. Считается, что более строгое следование рекомендациям, содержащимся в руководствах, сопровождается лучшими результатами лечения.

Инсульт – социально значимое заболевание с высокими смертностью и вероятностью инвалидизации. Совершенствование его лечения и вторичной профилактики важнейшая задача здравоохранения. Правила лечения инсульта описаны в документах различных медицинских обществ, среди которых наиболее авторитетны руководства Американских ассоциаций инсульта и сердца (American Stroke Association, American Heart Association [AHA/ASA]) [1, 1 a], и Европейской организации по инульту (European Stroke Organization - ESO) [2]. Последний документ особенно привлекателен для России, так как, во-первых, с EOS ассоциированы соответствующие Российские профессиональные группы, а во-вторых, в его подготовке принимали участия Российские специалисты.

Существуют определённые несоответствия между положениями международных руководств и стандартами медицинской помощи больным с инсультом, утвержденными Министерством здравоохранения России. В первую очередь, это несоответствие касается так называемых нейропротективных препаратов. В Европейском руководстве постулировано, что «в настоящее время отсутствуют рекомендации лечить больных острым ишемическим инсультом нейропротективными веществами» [2, 2a], а в руководстве АНА/АSА, что – «в настоящее время нет вмешательств с предполагаемым нейропротективным действием, которые имели бы эффективность в отношении улучшения исходов после инсульта, поэтому

ни одно из них не может быть рекомендовано» [1].<sup>1</sup> В свежем руководстве АНА/АSА по вторичной профилактике инсульта нейропротекторы не упоминаются вообще<sup>2</sup>.

В Стандартах же Минздрава, утвержденных приказом № 513 от 01.08.2007 года [3] нейропротекторы включены в список медикаментов, которые следует использовать. Практика показывает, что больным с инсультом и после него врачи, как правило, назначают различные нейропротекторы. А из них наиболее часто применяются препараты, содержащие этилметилгидроксипиридина сукцинат [ЭМГПС] (мексидол, мексикор, мексиприм и др.). Более того, лекарства, содержащие ЭМГПС, упоминаются в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств, как средства для терапии ишемического инсульта в остром периоде [4, 4а]. ЭМГПС включён также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [ЖВНЛП], утверждённый правительством РФ<sup>3</sup>

Частота применения ЭМГПС, а также других ноотропных и нейропротективных препаратов в широкой отечественной медицинской практике, включение ЭМГПС в перечень ЖВНЛП и в официальные стандарты лечения не должны оставлять сомнений в том, что его эффективность убедительно подтверждена в качественных клинических испытаниях. Это очевидно выделяет препарат из всей группы лекарств с предположительным нейропротекторным действием. Как уже было отмечено, согласно мнению экспертов - авторов авторитетных руководств, в клинических испытаниях не было получено данных, которые могли бы обосновать рекомендацию применять эти средства в лечении инсульта. Причём признано, что проведенные испытания отвечали высоким современным требованиям (класс I по принятой ESO классификации исследований, обосновывающих или опровергающих эффективность терапевтических вмешательств) [2].

Возникает вопрос, насколько в действительности хорошо изучена клиническая эффективность ЭМГПС, и сопоставимо ли качество проведенных испытаний с теми, на основании которых было сочтено нецелесообразным рекомендовать нейропротекторы для лечения инсульта. Например, с SAINT II<sup>4</sup> – испытанием антиоксиданта NXY-059, давшем отрицательный результат, несмотря на многократную демонстрацию положительного

<sup>1</sup> В обновлённом документе АНА/АSА 2013 года появились специальные рекомендации в отношении некоторых нейропротективных вмешательств и агентов (о продолжении применения статинов у уже принимающих эти препараты [Класс IIA], о применении индуцированной гипотермии и транскраниальной терапии инфракрасным лазером [IIB, требуются дальнейшие исследования]). Соответственно рекомендация, касающаяся разбираемой здесь группы средств, выглядит следующим образом: «в настоящее время никакой фармакологический агент с предполагаемым нейропротективным действием, не продемонстрировал эффективности в отношении улучшения исходов после ишемического инсульта, поэтому другие нейропротективные агенты не рекомендованы» [1а].

<sup>2</sup> Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45. Published online May 1, 2014

<sup>3</sup> Перечень ЖВНЛП 2012 [http://www.rg.ru/pril/56/00/49/2199-r\\_perechen.pdf](http://www.rg.ru/pril/56/00/49/2199-r_perechen.pdf). Подтверждён на 2014 год <http://pravo.gov.ru:8080/page.aspx?81002>

<sup>4</sup> Shuaib A et al. for the SAINT II Trial Investigators. NXY-059 for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2007; 357: 562-471.

действия NXY-059 в доклинических, мелких клинических исследованиях, и даже в одном крупном рандомизированном двойном слепом испытании с данными модифицированной шкалы Ранкина на 90 сутки инсульта в качестве первичной конечной точки, и включившем 1772 пациента (SAINT I).

ЦЕЛЬЮ настоящего обзора была оценка качества клинической доказательной базы применения препаратов, содержащих ЭМГПС (мексидол, мексикор, мексиприм и др.), для лечения ишемического инсульта и его последствий..

### 1. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕПАРАТОВ.

Согласно инструкции по применению мексидола, этот препарат является антиоксидантом, оказывающим антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. При остром нарушении мозгового кровообращения рекомендуется его введение в/в капельно по 200-500 мг 2-4 раза в сутки первые 10-14 дней, затем в/м по 200-250 мг 2-3 раза в сутки 2 недели. Мексикор, мексиприм, медомекси и нейрокс, согласно инструкции также являются антиоксидантами. При остром инсульте их применяют в первые 2-4 дня в/в капельно по 200-300 мг 2-3 раза в сутки, затем в/м по 100 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 10-14 дней.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств [4] предлагает следующую схему использования препаратов, содержащих ЭМГПС, при остром инсульте: 200-300 мг/сут внутривенно капельно в течение 7-10 суток.

### 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭМГПС, ПРИ ИНСУЛЬТЕ.

Поиск материала проведён в поисковых медицинских ресурсах Medscape.com и PubMed.gov (запрос «mexidol stroke», «mexicor stroke», «mexiprim stroke»), в научной электронной библиотеке Elibrary.ru, а также на интернет-сайтах, поддерживаемых производителями препаратов (www.mexidol.ru, www.mexicor.ru, www.mexiprim.ru).

Все опубликованные работы были проведены в России или республиках бывшего СССР.

Среди всех исследований у больных с острым инсультом с препаратами, содержащими ЭМГПС, 4 были рандомизированными, из них одно – двойным слепым, плацебо-контролируемым.

3. ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ. Единственным исследованием, дизайн которого позволял получить данные высокой степени убедительности, было опубликованное в 2006 году рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в остром периоде ишемического инсульта [6]. В него включались пациенты с ишемическим инсультом в первые сутки после его начала, длительность лечения составила 14 дней, а длительность наблюдения – 21 день. Кроме оценки клинических показателей по шкалам NIH и Бартела,

проводилось изучение ЭЭГ и лабораторных показателей, характеризующих антиоксидантную активность.

При анализе этой работы возникает несколько вопросов к организационной части исследования: число включенных больных было небольшим ( $n=51$ ), и в результате рандомизации число больных в группах, получавших мексидол и плацебо, отличалось более чем на 10% (24 и 27 человек соответственно). Кроме того, в группах мексидола и плацебо было довольно значительным различие больных по возрасту (66 и 73 года, соответственно), и полу (46% и 70% женщин, соответственно). Материалы работы не дают возможности оценить, насколько это различие могло оказать влияние на конечные результаты, так как результаты статистического анализа между исходными клиническими данными не приводятся. Единственным оцененным различием между группами в 1-е сутки инсульта (если эти данные можно считать исходными) было значение по шкале NIH среди пациентов, госпитализированных в первые 6 часов от начала инсульта, которое было статистически достоверно выше в группе мексидола. Но данные об исходном значении по шкале NIH у всех включенных больных в работе не приведены, поэтому сложно оценить, насколько достоверное различие между группами мексидола и плацебо по этому показателю, полученное к 14-му дню болезни, отражает «достоверное ускорение регресса неврологических нарушений».

Основной клинический результат работы – уменьшение клинического балла по шкале NIH среди больных, госпитализированных в первые 6 часов развития инсульта. Хотя различие между группами по этому показателю к 14-му дню лечения было недостоверным, уменьшение балла по шкале NIH в группе мексидола было достоверно более значительным, чем в группе плацебо. При этом, обращает на себя явное несоответствие значений, приведенных в таблицах, и этих же показателей, отраженных в рисунках. Так в одной из таблиц указано, что различие в среднем значении шкалы NIH между 1 и 14 днем в группах мексидола и плацебо составляет 5,1 и 1,7, соответственно, а на рисунке с теми же данными – около 3 и 1 балла.

В исследовании не было выявлено достоверных различий между группами по показателям летальности (не приведены цифры), но отмечено, что в группе мексидола к 21-му дню от инсульта был достоверно выше средний балл по шкале Бартела (не приведены исходные значения этого показателя).

Таким образом, выводы об «эффективности» мексидола в исследуемой группе больных, можно считать недостаточно убедительными.

Недостатки проведенного в настоящем исследовании статистического анализа имеют и другие проявления. Так, например, авторы, говоря о том, что «распределение большинства совокупностей данных отличалось от нормы», все цифровые данные приводят так, будто их распределение было нормальным, то есть в виде среднего и его стандартного отклонения. Таким образом, оценивая это двойное слепое рандомизированное сравнение мексидола и плацебо, можно сказать, что недостатки его организации и представления результатов снижают достоверность доказательств, приведенных в этой работе, и во многом затрудняют интерпретацию данных.

#### 4. ДРУГИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭМГПС, ПРИ ОСТРОМ ИНСУЛЬТЕ, ОБОЗНАЧЕННЫЕ КАК РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ.

Исследование с мексидолом, в которое было включено 112 пациентов с ишемическим инсультом в 1-е сутки от его начала было обозначено, как рандомизированное [7]. Однако, в том разделе статьи, где представлены методы, указано, что всех включенных больных «разделили на две группы» - не рандомизировали, а просто разделили. Группы эти, хотя и «были сопоставимы по возрасту и полу», также содержали отличающееся число больных: 59 человек в дополнении к основной терапии получали мексидол и глиатилин, а 53 – не получали. На 10-й день лечения смертность в группах мексидола и контроля составила 27% и 42% соответственно, а частота благоприятных исходов – 73% и 58%. Но из-за отсутствия сравнения полученных данных статистическими методами, нельзя сделать заключение, насколько эти различия не случайны, и насколько реально они являются проявлением действия мексидола. Поэтому заключение *вывод* о том, что «применение комбинации глиатилина и мексидола значительно повышает эффективность терапии ОНМК» не имеет под собой веских оснований.

Более того, в статье есть указания на нарушение заявленного протокола. Больные должны были получать мексидол в виде 4 мл 5% раствора на физиологическом растворе внутривенно, но описывая безопасность лечения, автор пишет, что «мексидол в неразведенном виде при струйном внутривенном введении у 17% больных вызывал першение в горле, кашель». Но неразведенное введение препарата не было предусмотрено протоколом.

Эта работа, была, по-видимому, частью более масштабного исследования, проведенного по той же схеме (292 больных: основная группа – 157, контрольная - 135) [8]. И в этой работе нет ни одного сравнения с помощью статистических методов. То есть, судить о связи мексидола с каким-либо влиянием на клинические проявления течения инсульта оказалось невозможно. Кроме того, не совсем ясно, почему в работе, которая проводилась, по-видимому, в одно время в одном лечебном учреждении, но на меньшей группе больных, летальность в основной и контрольной группах была 27% и 42%, а на большей группе – 11,4% и 19,5%, соответственно.

В ещё одном исследовании с препаратом, содержащим ЭМГПС – мексикор [9] изучались пациенты с ишемическим инсультом, рандомизированные к приему мексикора (n=40) или в контрольную группу (n=20). Так как эта работа являлась суммированием двух исследований, проведенных в разное время, в каждое из которых были рандомизированы по 20 пациентов в группу мексикора и по 10 – в группу контроля [10, 11]. При этом, осталось не ясным, насколько были рандомизированы пациенты в объединенном анализе. Кроме того, рандомизированные группы по ходу исследования были изменены. Как отмечают авторы, по разным причинам из исследования были исключены 7 пациентов, которые «в соответствии с протоколом...были заменены другими». Методическая часть работы вызывает также вопрос в связи с указанием на то, что «в 1/3 случаев в первые сутки имела место дезориентированность в месте, времени и/или собственной личности». То есть,

можно предположить, что информированное согласие у этих пациентов и включение их в исследование проводилось на 2-е сутки (согласно критериям допускалось включение до 48 часов от инсульта). Однако, при анализе всех исходных результатов, указывается, что они получены в 1-е сутки инсульта. Таким образом, можно предположить, что у части включенных больных процедуры исследования проводились до подписания информированного согласия.

Результаты исследования показали, что степень снижения тяжести инсульта по Американской шкале отмечалась как в группе контроля, так и в группе мексикора, но была более выраженной в последней. Схожие результаты получены в отношении изменений показателей когнитивного дефицита, а также в отношении динамики значений шкал Бартела и Рэнкина. При оценке выявленных побочных исследований в двух проведенных исследованиях отмечено, что в одном из них болезненность при введении препарата отмечал 1 пациент, а в другом – трое (всего – 10%). При этом, при объединении работ этот побочный эффект описан лишь у одного пациента (2,5%). В заключении авторы, хотя и делают вывод, что «показанием к назначению препарата должно стать наличие острого ишемического инсульта», отмечают, что «целесообразно продолжить детальные исследования эффективности Мексикора...».

Ещё одно рандомизированное исследование также опубликовано в виде отчета на сайте [www.mexicor.ru](http://www.mexicor.ru) [12]. В него было включено 19 пациентов с ишемическим инсультом, рандомизированные в группы, получавшие мексикор (n=12) и мексидол (n=7). Статистического сравнения исходных клинических и демографических характеристик в работе не представлено, но приведено сравнение по исходным неврологическим нарушениям. По результатам работы было выявлено уменьшение выраженности неврологических проявлений инсульта, но без достоверных различий между группами. Автор сделал следующее заключение: «Вопрос о том, в какой степени прием мексикора (или мексидола) способствует улучшению состояния у больных ишемическим инсультом, остается не ясным. Улучшение состояния больных ишемическим инсультом могло быть вызвано не только приемом мексикора или мексидола, но и естественным регрессом неврологических нарушений в остром периоде заболевания».

#### 5. НЕРАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕКСИДОЛА ПРИ ОСТРОМ ИНСУЛЬТЕ

Первой работой в этой части обзора будет исследование Спасенникова Б.А. и соавт. (1990 г), по результатам которого препарат мексидол был запатентован для лечения острого ишемического инсульта. Материал этой работы изложен в виде описания изобретения к авторскому свидетельству [13]. Это исследование было открытым – 79 пациентов получали мексидол, 52 – составили группу контроля. Несмотря на отсутствие сравнения исходных характеристик, в ходе лечения мексидолом (6-10 дней) выраженность неврологических симптомов (по шкале Мэтью) и значение индекса Бартела были достоверно меньшими, чем в группе контроля. В работе не приведено статистическое сравнение показателей летальности в группах, но авторы отмечают уменьшение летальности при введении мексидола.

В другом открытом исследовании, также не дающее возможность оценить его результаты из-за отсутствия статистических сравнений [14] участвовали 80 больных с ишемическим инсультом, 50 из которых получали мексидол, а 30 составили группу сравнения. Динамика уменьшения проявлений инсульта оценивалась по шкалам NIH и Рэнкина. Отсутствие статистических сравнений не помешало авторам не только говорить о «позитивной динамике» у больных в основной группе, но и утверждать, что «результаты проведенного исследования с позиций доказательной медицины позволяют рекомендовать отечественный синтетический антиоксидант мексидол... в комплексном лечении ишемического инсульта».

В работе, содержащей эти же материалы, опубликованной спустя 2 года под другим названием [15], уже было представлено статистическое сравнение: к 11 дню лечения в основной группе значение модифицированной шкалы Рэнкина снизилось с 3,9 до 2,16, а в контрольной – с 4,0 до 2,5 ( $p < 0,05$ ). Однако, в работе не было описано, какие методы статистического анализа применялись, а кроме того, не ясно, если это « $p < 0,05$ » относится к различию между группами к 11 дню, было ли само снижение среднего балла шкалы статистически достоверным, или нет. Кроме того, утверждение, что «удельный вес больных, которые по окончании курса лечения имели независимую двигательную активность, в основной группе в сравнении с контрольной было выше» оказалось также лишено не только статистического различия, но и цифрового выражения.

В ещё одно исследование [16] также включались пациенты с ишемическим инсультом ( $n=200$ ) – 120 из них в дополнении к основной терапии получали мексидол, а 80 – не получали. В этой работе критерии эффективности лечения оценивались не по традиционным признакам, а по собственной авторской шкале, описание которой отсутствует, а ссылки на источник не приведены. Клинические результаты этого исследования показывают, что к 21-м суткам болезни достоверно уменьшалось число баллов по шкале Федина (автор исследования) по сравнению с «фоновым исследованием» как в группе с мексидолом, так и в контрольной. Обращает на себя внимание совпадения значений шкалы Федина в 1-й день инсульта в основной и контрольной группах: при начале лечения в первые 6 часов – 43,9 и 43,8, соответственно, при начале лечения до 24 часов – 66,8 и 66,8, при начале лечения >24 часов – 118,25 и 117,8. С учетом значительного различия по числу больных в группах, и того, что исследование было нерандомизированным, эти совпадения выглядят маловероятными. Ещё более удивляет, что в другой работе этих же авторов, выполненной на другом числе больных ( $n=293$ ) [17], приведенные результаты абсолютно, до десятых долей совпадают с предыдущей.

Из оцененных исследований, два были выполнены в Украине. В одно из них, также открытое и нерандомизированное [18] было включено 39 больных с острым инсультом и после перенесенного инсульта, получавших мексидол, и 52 больных составивших группу контроля, которым мексидол не назначался «по многим причинам, в том числе и материальным». Сами авторы отмечают, что «данная группа не была полностью репрезентативной». Полученные результаты описаны преимущественно общими словами, например, о том, что «у всех пациентов было отмечено улучшение состояния», и не приведен статистический

анализ. Несмотря на это, авторы делают вывод, что «представленный анализ свидетельствует о значительно выраженной положительной динамике мозгового инсульта у лиц, которым в комплексном лечении был применен мексидол, что позволяет вполне аргументировано высказать мнение о целесообразности использования мексидола при мозговом инсульте».

В другой также украинской работе [19] авторы разделили 78 больных в острейшем периоде острого ишемического инсульта на 2 группы: 43 больных в дополнении к основному лечению получали мексидол, 35 – не получали. При этом, исследуемая группа была выбрана из более крупной группы больных с ишемическим и геморрагическим инсультом, предварительно разделенных для получения или неполучения мексидола (64 и 52 больных соответственно), и сопоставимых по полу, возрасту и тяжести инсульта. О том, сопоставимы или нет больные в изучаемых группах, в статье не говорится. Для оценки клинической эффективности применяли шкалу Глазго и Скандинавскую шкалу инсультов. В этой работе различие между группами также не было сравнено статистическими методами, поэтому оценить клиническую значимость мексидола оказалось невозможно. В первую очередь, это касается показателя летальности: 14,06% в группе мексидола и 21,2% в контрольной группе. Вызывает вопросы сама цифра 14,06%. Если в группе из 43 больных умерли 6 человек, то летальность – 13,95%, если 7 – то 16,27%. Остается не понятно, почему в статье приведена цифра 14,06%. Оказалось, что эта цифра – показатель летальности среди больных с любыми инсультами – ишемическими и геморрагическими. В этой группе из 64 больных умерло 9 человек, что как раз и составляет 14,06%. Таким образом, результаты этой работы остаются неясными для интерпретации.

Исследование, в котором также отсутствовали статистические методы оценки полученных результатов [20] не позволило полноценно судить об эффективности мексидола.

Наиболее поздняя работа, изучающая мексидол при остром инсульте, опубликована в 2012 году [21]. В ней 116 больных, которым по поводу ишемического инсульта проведена тромболитическая терапия (ТЛТ), были разделены на группы: открыто получавших мексидол ( $n=46$ ) и группу контроля ( $n=70$ ). В качестве критериев оценки клинических проявлений использовались шкала NIH индекс Бартел. В работе не приведено сравнение исходных клинических показателей между группами, а также почти нет статистических сравнений, которые используются один раз: «в основной группе число пациентов с увеличением двигательной активности возросло в 2 раза ( $p<0,05$ ), в контрольной группе – в 1,6 раз». В целом же, изложение результатов косвенно указывает на схожую эффективность лечения в группах сравнения: «уже к 10-му дню терапии в основной группе больных на 36% снизилась балльная оценка дефицита, в группе контроля также наблюдалась отчетливая положительная тенденция»; или, например, «полное восстановление неврологических функций к 21-му дню – “малый” инсульт был у 7 (15%) пациентов в основной группе и у 8 (11%) в контрольной». Представленное число осложнений также не было оценено статистическими методами, за исключением показателя геморрагической трансформации инсульта, который не различался между группами. При этом, авторы делают вывод, что «применение мексидола при ТЛТ...позволяет уменьшить размеры ишемического очага,



увеличить длительность периода терапевтического окна, уменьшить число соматических осложнений».

#### 6. НЕРАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭМГПС, ПРИ ОСТРОМ ИНСУЛЬТЕ.

В исследовании, где оценивалась эффективность разных дозировок мексикора в остром периоде ишемического инсульта (<48 часов от начала), были включены 120 пациентов [22]. Все они были разделены на 3 группы (40 человек в каждой): группа А – мексикор в стандартной дозе; группа Б – мексикор в удвоенной дозе; группа С – группа контроля. В качестве критериев эффективности оценивались различные специальные шкалы неврологических изменений. В работе не представлено сравнение исходных демографических и анамнестических показателей. К 15-му дню наблюдения во всех группах произошло достоверное снижение значения шкал NIHSS, шкалы Оргогозо, а также улучшение по результатам теста «10 слов». Выраженность снижения этих значений не сравнивалась статистическими методами. Не проводилось также статистическое сравнение между группами по результатам теста «Рисование часов», по данным опросника Гамильтона и значению теста MMSE. Последний показатель к 15-му дню достоверно увеличился в группах мексикора, но не в группе контроля.

Результаты работы показывают, что для всех групп было выявлено достоверное увеличение значения шкалы Рэнкина и индекса Бартела. При этом, на рисунке, иллюстрирующем динамику значений индекса Бартела, его значение между группами в 1-й день инсульта достоверно различалось.

Две другие статьи этой группы авторов, по всей видимости, представляют результаты этого же исследования этих же пациентов. В них сравниваются только пациенты, получавшие стандартную дозу мексикора и группа контроля. На то, что эти работы выполнены именно на этих пациентах, указывает совпадение полученных результатов. Однако, в одной из них [23] значения шкалы MMSE через 15 дней в группах мексидола и контроля в этих работах не совпадают: в одной 27,8 и 24,6 соответственно, а в другой – 27,2 и 24,3 соответственно. В другой же [24], значения шкалы MMSE в группе мексикора и контроля достоверно выросли к 15-му дню по сравнению с 1-ым, в отличие от того исследования с этими же пациентами, в котором сравнивались три группы, где значения этого показателя не различались, но достоверным различие оказалось только в группе мексикора.

Эффективность мексикора у пациентов с нефатальным ишемическим инсультом также изучалась в небольшом нерандомизированном открытом исследовании (n=30; по 10 пациентов в группах, получавших мексикор, эмоксипин и группе контроля) [25]. В качестве критериев эффективности оценивалось значение шкал психического статуса, лобной дисфункции, а также шкалы MMSE до начала лечения и через 14 дней. Численно, значение всех трёх шкал после лечения оказалось наивысшим в группе пациентов, получавших мексикор, но статистический анализ сравнения не представлен. Отмечено, что «число больных с улучшением когнитивных функций после лечения» в группе мексикора достоверно было на 25% выше, чем в группе контроля. Количество пациентов, у которых

отмечено улучшение, не приводится, но учитывая, что в каждой подгруппе было по 10 пациентов, можно предположить, что улучшение отмечено у 8 пациентов в группе мексидола и 6 пациентов в группе контроля. Несомненно, крайне малая выборка в этом исследовании снижает ценность полученных результатов.

#### 7. ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭМГПС, У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНСУЛЬТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.

Единственным рандомизированным исследованием у пациентов с этими заболеваниями была работа [38], в которой 40 пациентов с хронической ишемией головного мозга были рандомизированы в две группы – получавшие мексидол и контрольная (по 20 больных в каждой; процедура рандомизации не описана, сравнения групп по анамнестическим и демографическим показателям нет). В этой работе представлено статистическое сравнение результатов не только в сравнении с исходными значениями неврологических показателей, но и подробное сравнение между группами на разных этапах лечения. В группе мексидола выявлено достоверное уменьшение выраженности большинства симптомов (за исключением, головной боли). В группе мексидола было также выявлено улучшение показателя шкалы равновесия и ходьбы, но не было различий в сравнении с контролем по шкале NIH, а также по суммарному баллу MMSE.

Большинство других представленных исследований были открытыми, несравнительными, с малым числом больных или отсутствием статистических методов оценки данных [26-34]. Говоря об исследованиях, в которых изучалось использование мексидола у больных с хронической ишемией головного мозга, можно отметить схожие тенденции не только в их структуре, но и в способе представления данных, которые затрудняют интерпретацию результатов. Сложность оценки результатов таких исследований связана еще и с тем, что у этой категории пациентов очень сложно оценивать более или менее «жесткие» конечные точки.

Такой, например, является открытое нерандомизированное исследование 142 пациентов с клиническими проявлениями ишемии головного мозга на фоне стеноза магистральных артерий (72 получали мексидол, 70 – контрольная группа) [35]. В этой работе автор сравнивал выраженность жалоб путем опросов. При изучении данных о динамике жалоб пациентов можно видеть абсолютно совпадающие цифры в группах мексидола и контроля, например, по 89,44% или 66,2% при том, что это маловероятно в группах, где 70 и 72 пациента.

В ещё одном исследовании [36], изучалась эффективность мексидола у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии или имеющих последствия ишемического инсульта (n=43; 23 – группа мексидола, 20 – группа контроля). Оценка эффективности лечения проводилась по множеству различных показателей, но отсутствие сравнения по исходным характеристикам в группах сравнения затрудняет интерпретацию результатов. На рисунке, иллюстрирующем динамику выраженности симптомов в баллах, видно, что число баллов после лечения было одинаковым в обеих группах, но, возможно, из-за исходно большего числа баллов в группе мексидола, динамика в этой группе оказалась статистически

значимой. Значимость положительной динамики симптомов сложно оценить при отсутствии сравнений в исходных характеристиках. Было отмечено достоверное различие между группами мексидола и контроля по уменьшению шума в голове, утомляемости, депрессии и тревожности и эмоциональной лабильности. Но не было достоверных различий по таким симптомам как головная боль, головокружение, нарушение сна, забывчивость, нарушение статики и походки, то есть, по симптомам менее связанным с эмоциональностью, но более - с соматикой.

Исследование, посвященное изучению эффективности мексикора при дисциркуляторной энцефалопатии, также было нерандомизированным с малым числом пациентов ( $n=33$ ; 23 получали мексикор; 10 – группа контроля) [37]. Через 60 дней терапии в группе мексикора, но не в группе контроля достоверно увеличился балл по шкале Тинетти, но не было выявлено динамики по шкалам оценки психического статуса и лобной дисфункции. В тексте представленной работы указано, что в группе мексикора имелась тенденция к уменьшению длины статокинезиограммы ( $p=0,06$ ). Но в таблице, где представлены результаты различие по этому показателю показано, как достоверное и помечено значком «\*», то есть,  $p<0,05$ .

#### 8. ДОЗИРОВКА ПРЕПАРАТА.

При анализе исследований, в которых препараты, содержащие ЭМГПС, изучались у больных с острым инсультом [6-21], обращает на себя внимание различие в дозировках и схемах применения препаратов (таблица 1). При этом, ни в одном исследовании мексидол и мексикор не вводились так, как это требуется по инструкции к препарату [39] - в первые 10-14 дней — в/в капельно по 200–500 мг 2-4 раза в сутки, затем в/м по 200-250 мг 2-3 раза в сутки в течение 2 недель. Только в одном исследовании [12] мексидол вводился по той схеме, которая приведена в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств [4], то есть, 200-300 мг/сут в/венно капельно в течение 7-10 суток.

#### 9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Настоящий анализ посвящен изучению материалов об эффективности препаратов, содержащих ЭМГПС, у пациентов с острым инсультом или его последствиями. Основной целью была оценка качества доказательной базы для использования этих препаратов в широкой клинической практике. Результаты анализа показали, что эту базу составляют в основном нерандомизированные испытания. Лишь одна работа по своему дизайну была организована как двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.

Таблица 1. Схемы использования препаратов, содержащих ЭМГПС в различных исследованиях у больных с острым инсультом.

Автор	В/в	Дни	В/м	Дни	Внутрь	Дни
Скворцова В.И. [6]	300 мг	3	100 мг 3 р/сут	4-14	-	-
Серегин В.И. [7]	200 мг 2 р/сут	10	-	-	-	-
Серегин В.И. [8]	200 мг 2 р/сут	10-15	-	-	125 мг 3 р/сут	16-30
Луцкий М.А. [14]	300 мг 2 р/сут	5	100 мг/сут	9-10	-	-
	100 мг 2 р/сут	6-8				
Федин А.И. [16],	300 мг	10	-	-	-	-
	100 мг	11-21				
Евсеев В.Н. [17]	250 мг	10	-	-	125 мг 3 р/сут	11-21
Шевченко Л.А. [18]	200-600 мг	14-18	100-200 мг*	-	250-500 мг*	-
Островская Т.В. [19]	200 мг	7	100 мг 3 р/сут	8-14	-	-
Кандыба Д.В. [20]	-	-	200 мг*	10	*	-
Чефранова Ж.Ю. [21]	500 мг	21	-	-	-	-
Михин В.П. [9]	100 мг 2 р/сут	7	200 мг	7	100 мг 3 р/сут	7
Парфенов В.А. [12]	100 мг 2 р/сут	7	200 мг	7	100 мг 3 р/сут	7

\*у части больных

Практически во всех работах в качестве критериев эффективности препаратов, содержащих ЭМГПС, использовались «мягкие» конечные точки в виде изменения комплексных показателей восстановления неврологического дефицита. Данные о госпитальной летальности пациентов с инсультом приведены только в одной работе [7], где в группе пациентов, получавших мексидол, летальность была 27%, а в контрольной группе – 42%. Различие это выглядит значительным, хотя данные о его статистической значимости в работе отсутствуют. При этом, представленный в работе уровень госпитально летальности близок к тому, который получен у пациентов с инсультом в нескольких наблюдательных исследованиях в разных российских регионах – 27-32% [40].

Несмотря на широкую распространенность инсульта в России, и кажущуюся возможность изучить эффективность препаратов на больших когортах пациентов, во все изученные исследования, даже в те, которые были проведены в крупных клиниках, было включено не очень много человек. Во всех работах, кроме одной, исследуемый препарат получали менее 100 больных.

Изучение представленных работ выявило в них целый ряд недостатков, относящихся к методической части. Так во многих работах не представлен статистический анализ полученных результатов, в других были выявлены явные дефекты этого анализа. Несмотря на то, что некоторые исследования были организованы как рандомизированные, только в

одной из них описана процедура рандомизации. В большинстве работ не было представлено сравнение исходных характеристик, которое могло бы подтвердить равномерность проведенной рандомизации и исходную сопоставимость групп. В одной работе рандомизированные пациенты, исключенные из исследования, были заменены другими, что противоречит логике рандомизированного исследования.

Совершенно неожиданным оказался тот факт, что практически во всех исследованиях, у пациентов с инсультом использовались различные схемы введения препаратов, содержащих ЭМГПС (таблица 1). При этом в большинстве работ применялись схемы, не описанные ни в инструкциях к препаратам, ни в Федеральном руководстве.

Не было ни одного исследования, которое бы продемонстрировало, что использование препаратов, содержащих ЭМГПС, влияет на клинические исходы заболевания, и прежде всего, на летальность. Во всех исследованиях, где оценивалась летальность, она либо не различалась у пациентов принимавших или не принимавших изучаемые препараты, либо выявленные различия не были оценены с использованием статистических методов.

Таким образом, проведенный анализ исследований, в которых изучалось использование препаратов, содержащих ЭМГПС (мексидол, мексикор, мексиприм, и проч.) у пациентов с острым инсультом или его последствиями, показал, что достаточно убедительного обоснования использования этих препаратов в клинической практике не существует. Большинство проанализированных работ характеризовались либо малыми объемами выборок, либо неудовлетворительной характеристикой участников и методов их лечения, либо дефектами методологии, либо недостаточной обоснованностью сделанных заключений (либо и тем, и другим, и третьим, ...).

Наиболее простое объяснение отсутствия упоминания препаратов ЭМГПС в международных руководствах по лечению инсульта – малое знакомство иностранных экспертов с материалами, опубликованными на русском языке. Хотя очень мало вероятно, что знакомство с материалами клинического изучения ЭМГПС привело бы к появлению в авторитетных руководствах какой-нибудь определённой рекомендации в отношении применения ЭМГПС. Согласно представленному здесь анализу, причина этого существенно отличается от той, по которой отсутствуют рекомендации применять другие препараты с ноотропными и нейропротекторными свойствами <sup>5</sup>.

На ЭМГПС, как и на другие нейропротекторы, может быть распространено общее положение – определённая рекомендация в отношении использования этих средств может быть дана только после выполнения крупных рандомизированных клинических испытаний со строгими критериями включения и определёнными временными рамками начала терапии по отношению к началу инсульта, желательно с «твёрдыми» клиническими или объективно и однозначно количественно характеризруемыми «суррогатными» конечными точками, и на фоне современного общепринятого лечения (включая показанную своевременную реканализацию). Подробно принципы планирования испытаний нейропротекторов при

---

<sup>5</sup> Во вступлении было отмечено, что такие рекомендации отсутствуют, так как эффективность нейропротекторов не подтверждена в проведенных качественных клинических испытаниях. По механизму действия, очевидно, к ЭМГПС ближе всего антиоксидант NXY-059, изученный в испытании SAINT-II [46]. С многочисленными оговорками вероятно можно хотя бы частично распространить его результаты (если их рассматривать как результаты испытания сильного антиоксиданта вообще) на ЭМГПС.

остром ишемическом инсульте в современных условиях были недавно изложены М.Тумянский [41].

## ЛИТЕРАТУРА.

1. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2007; 38: 1655-1711;
- 1a. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. 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* 2013; 44: 870–947.
2. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. [http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08\\_Guidelines\\_Original\\_english.pdf](http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_Original_english.pdf); (Русский перевод [http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08\\_Guidelines\\_Russian.pdf](http://www.congrex-switzerland.com/fileadmin/files/2013/eso-stroke/pdf/ESO08_Guidelines_Russian.pdf) ).
3. Стандарт медицинской помощи больным с инсультом (При оказании специализированной помощи). Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007 г. № 513. <http://medi.ru/doc/a070211.htm>;
4. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, выпуск XIII, М 2012, стр. 303;
- 4а. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств, выпуск XV, М 2014, стр. 316;
- 4б. Shuaib A., Lees K.R., M.D., Lyden P. et al. for the SAINT II Trial Investigators. NXY-059 for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2007; 357: 562-471.
5. Мексидол® Справочник лекарств РЛС. [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_679.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_679.htm); Мексидол® раствор для инъекций [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_11427.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_11427.htm)
6. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и соавт. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт*, 2006; 18: 48-54;
7. Серегин В.И. Применение глиатилина и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта. *Фарматека* 2006 № 5.

<http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6490>,  
[http://mexidol.ru/extra/File/Farmateka\\_GL\\_5-2006.pdf](http://mexidol.ru/extra/File/Farmateka_GL_5-2006.pdf);

8. Серегин В.И. Опыт применения отечественного препарата «Мексидол» у больных с острым инсультом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1; стр. 78-81;
9. Михин В.П., Ласков В.Б., Сидоров С.А. и соавт. Отчет № 3 (объединенный) о результатах клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Мексикор (Mexicorum) у больных при острых и хронических формах сосудистой мозговой недостаточности (расширение показаний для применения в неврологии). Текст с сайта [http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008\\_6.pdf](http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_6.pdf);
10. Михин В.П., Ласков В.Б., Сидоров С.А. и соавт. Отчет о результатах клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Мексикор (Mexicorum) у больных при острых и хронических формах сосудистой мозговой недостаточности (расширение показаний для применения в неврологии). Текст с сайта [http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008\\_4.pdf](http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_4.pdf);
11. Михин В.П., Ласков В.Б., Сидоров С.А. и соавт. Отчет № 2 о результатах клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Мексикор (Mexicorum) у больных при острых и хронических формах сосудистой мозговой недостаточности (расширение показаний для применения в неврологии). [http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008\\_5.pdf](http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_5.pdf);
12. Парфенов В.А. Отчет клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Мексикор при ишемическом инсульте. [http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008\\_3.pdf](http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_3.pdf);
13. Серединин С.Б. Воронина Т.А. Ерохин О.Ю. Спасенников Б.А. Способ лечения ишемического церебрального инсульта в остром периоде (Патент SU 1600775) <http://www.findpatent.ru/patent/160/1600775.html>;
14. Луцкий М.А., Назаренко Е.А., Разинкин К.А. Применение отечественного антиоксиданта – препарата Мексидол в комплексном лечении ишемического инсульта. Русский медицинский журнал, 2008; 12 (16): 3-6;
15. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии, 2010; 4; вып. 2, стр. 57-59;
16. Федин А.И., Евсеев В.Н., Кузнецов О.Р., Румянцева С.А. Антиоксидантная терапия ишемического инсульта. Клинико-электрофизиологические корреляции. Русский медицинский журнал, 2009; 5 (17): 2-4;
17. Евсеев В.Н., Румянцева С.А., Силина О.П., и соавт. Церебральная ишемия и ее коррекция антиоксидантами. Русский медицинский журнал, 2011; 19 (5): 325-329;
18. Шевченко Л.А., Кривошеев Р.В., Евдокимов В.А. К вопросу о терапевтической эффективности мексидола в комплексном лечении больных, страдающих мозговыми



- инсультами. Международный неврологический журнал, 2006; 2 (6). [http://www.mexidol.ru/extra/File/Ukr\\_insult.pdf](http://www.mexidol.ru/extra/File/Ukr_insult.pdf);
19. Островская Т.В., Черний В.И., Городник И.А. и соавт. Исследование влияния мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных ишемическим инсультом. Международный неврологический журнал, 2005; 4 (4). [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/2665](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/2665);
  20. Кандыба Д.В., Жулев Н.М., Сокуренок Г.Ю. и соавт. Применение мексидола в комплексном консервативном и ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения экстракраниального генеза. Фарматека, 2006; 7 (122). [http://mexidol.ru/extra/File/Farmateka\\_7-2006.pdf](http://mexidol.ru/extra/File/Farmateka_7-2006.pdf);
  21. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Удачин В.А., Колединцева Е.В. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. Журнал неврологии и психиатрии, 2012; 112 (4): 49-52;
  22. Фирсов А.А., Пятаев Н.А., Давыдкин В.И. и соавт. Отчет о результатах клинического исследования «Клиническое сравнительное исследование эффективности и безопасности двух дозировок препарата Мексикор у больных в остром периоде ишемического инсульта». [http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2011\\_1.pdf](http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2011_1.pdf);
  23. Фирсов А.А., Смирнов М.В., Усанова Т.А. Метаболическая цитопротекторная терапия в острый период ишемического инсульта. Поликлиника 2011; № 1: 7-9;
  24. Фирсов А.А., Смирнов М.В., Усанова Т.А., Пятаев Н.А. Когнитивная дисфункция в остром периоде ишемического инсульта и эффективность цитопротекторной терапии. Медицинский альманах, 2011; № 1 (14): 84-86;
  25. Сидорова С.А., Карачевчев В.И., Манухина Е.В. и соавт. Эффективность антиоксидантной терапии у больных с острым ишемическим инсультом. Успехи современного естествознания, 2007 № 6, стр. 102-103;
  26. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Мексидол в реабилитации больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт. Фарматека, 2009; № 15: 105-107;
  27. Танащян М.М., Лагода О.В., Федин П.А. и соавт. Антиоксидантная терапия хронических цереброваскулярных заболеваний. Русский медицинский журнал, 2010 18 (8): 487-490;
  28. Костенко Е.В., Петрова Л.В., Зайцев К.А. и соавт. Опыт применения антиоксидантной терапии (Мексиприм) при лечении больных в раннем периоде ишемического инсульта полушарной локализации. Русский медицинский журнал, 2010; 18 (22): 1-5;
  29. Кузнецов В.В., Юрченко Ф.В. Особенности влияния мексидола на функциональное состояние центральной нервной системы у больных, перенесших инсульт. Журнал неврологии и психиатрии, 2012; 112 (6): 18-20;

30. Кадин И.М. Применение препарата «Мексидол» для лечения больных, перенесших инсульт. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1; 28-31;
31. Семченко Л.Н., Дроздова Т.В., Зиновьева М.Н. Применение препарата «Мексидол» для лечения больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью с вестибулокохлеарными проявлениями. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1: 75-77;
32. Шетекаури С.А. Современные возможности антиоксидантной терапии и опыт лечения мексидолом больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1: 156-158;
33. Карпикова Н.И., Петрюхина А.А. Применения препарата «Мексидол» для лечения больных с заболеваниями сосудов головного мозга. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1: 32-33;
34. Антипенко Е.А. Адаптогенные эффекты мексидола при хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии, 2012; 112 (3): 49-54
35. Янишевский С.Н. Опыт применения препарата «Мексидол» в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения у пациентов со стенозирующе-окклюзирующим поражением магистральных брахиоцефальных сосудов. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2006, приложение 1: 159-163;
36. Смирнова И.Н., Фёдорова Т.Н., Танашян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни, 2006; № 1: 33-36;
37. Яхно Н.Н. Отчет о проведении клинических исследований эффективности и безопасности применения препарата "МЕКСИКОР" (производства ГУП "Государственный завод медицинских препаратов" и ФГУП "Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко" по лицензии ООО "ЭкоФармИнвест") при острых и хронических формах сосудистой мозговой недостаточности (расширение показаний для применения в неврологии), компании ООО «ЭкоФармИнвест», Текст с сайта [http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008\\_2.pdf](http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_2.pdf);
38. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии, 2011; 111 (11): 35-41;
39. Инструкция по применению препарата Мексидол® [http://www.mexidol.ru/files/instruction\\_rastvir\\_nov.pdf](http://www.mexidol.ru/files/instruction_rastvir_nov.pdf);
40. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое). Анналы неврологии 2009; (3): 4-11.
41. Tymianski M. Novel Approaches to Neuroprotection Trials in Acute Ischemic Stroke. Stroke 2013; 44: 2942-2950.

**СВОДНАЯ ТАБЛИЦА ИССЛЕДОВАНИЙ, В КОТОРЫХ ИЗУЧАЛАСЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ЭМГПС У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНСУЛЬТОМ**

№	Автор	Дизайн	Число больных	Конечные точки	Результаты	Примечания
1	Скворцова В.И. и соавт. [6]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	51 (24 – мексидол; 27 - плацебо)	Изменение значения шкалы NIH на 14-е сутки и шкалы Бартела на 21-е сутки	В группе мексидола к 14-му дню достоверно больше уменьшение шкалы NIH, у больных с инсультом в первые 6ч – значение шкалы NIH в группе мексидола и плацебо различались недостоверно, значение шкалы Бартел – достоверно выше в группе мексидола	Не приведены данные о сравнении абсолютного значения шкалы NIH у всех пациентов к 14-му дню, нет данных о сравнении исходного значения шкал, а также другие сравнительные характеристики групп (кроме возраста)
2	Серегин В.И. и соавт [7]	Рандомизированное, открытое	11 (59 – мексидол + глиатилин; 53 - контроль)	Госпитальная летальность	Госпитальная летальность: в группе мексидола – 27%, в группе контроля – 42%	Процедура рандомизации описана как «больных разделили на две группы»; нет данных о статистическом сравнении результатов
3	Серегин В.И. и соавт [8]	Рандомизированное, открытое	292 (157 – мексидол + глиатилин; 135 - контроль)	Госпитальная летальность	Госпитальная летальность в группе мексидола – 11,4%, в группе контроля – 19,5%	Нет статистического сравнения исходных характеристик и результатов
4	Михин В.П. и соавт [9]	Рандомизированное, открытое	40 (20 – мексикор; 20 - контроль)	Изменение значения шкал Баретл, Рэнкина, Американской шкалы на 21-й день; оценка когнитивных функций	Достоверное снижение значения Американской шкалы, шкал Рэнкина и Бартел, и в группе мексикора, и в группе контроля; более выражено в группе мексикора	Исключение пациентов из рандомизированных групп после рандомизации. Нет статистического сравнения при оценке когнитивных функций
5	Парфенов В.А. [12]	Рандомизированное, открытое	19 (12 – мексикор; 7 - мексидол)	Изменение значения шкал Баретл, Рэнкина, Американской шкалы на 21-й день; оценка когнитивных функций	Не выявлено достоверных изменений между группами сравнения по изучаемым показателям	Нет статистического сравнения исходных характеристик
6	Спасенников Б.А. и соавт. [13]	Нерандомизированное, открытое	131 (79 – мексидол; 52 - контроль)	Госпитальная летальность изменение неврологических симптомов по шкале Мэтью; значение шкалы Бартел	Госпитальная летальность в группе мексидола 31,5%, в группе контроля – 52,5%. Достоверно большее значение шкалы Мэтью и достоверно меньшее значение шкалы Бартел в группе мексидола	Нет статистического сравнения исходных показателей и показателей летальности

7	Луцкий М.А. и соавт. [14]	Нерандомизированное открытое	80 (50 – мексидол; 30 - контроль)	Изменение значений шкал NIH и Рэнкин на 11-й день	Уменьшение значения шкал в группе мексидола и контрольной группе	Нет статистического сравнения результатов
8	Луцкий М.А. [15]	Нерандомизированное открытое	80 (50 – мексидол; 30 - контроль)	Изменение значений шкал NIH и Рэнкин на 11-й день	Уменьшение значения шкал в группе мексидола и контрольной группе	Неоднозначность в интерпретации данных
9	Федин А.И. и соавт. [16]	Нерандомизированное открытое	200 (120 – мексидол; 80 - контроль)	Изменение значения шкалы Федина к 21-му дню	Достоверное снижение значения шкалы Федина в группах мексидола и контроля	
10	Евсеев В.Н. и соавт. [17]	Нерандомизированное открытое	293 (164 – мексидол; 129 - контроль)	Изменение значения шкалы Федина к 21-му дню	Достоверное снижение значения шкалы Федина в группах мексидола и контроля	Абсолютное совпадение представленных значений с данными исследования Федина А.И. и соавт. [16]
11	Шевченко Л.А. и соавт. [18]	Нерандомизированное открытое	91 (39 – мексидол; 52 - контроль)	Общая оценка состояния	Улучшение состояния	Нет статистического анализа сравнения. Результаты описаны общими словами.
12	Островская Т.В. и соавт. [19]	Нерандомизированное открытое	78 (43 – мексидол; 35 - контроль)	Госпитальная летальность. Изменение значения Скандинавской шкалы инсультов	Летальность в группе мексидола 14,06%, в группе плацебо – 21,2%. Уменьшение неврологического дефицита в группах мексидола и контроля	Нет статистического сравнения полученных результатов. Неоднозначность представленных результатов.
13	Чефранова Ж.Ю. и соавт. [21]	Нерандомизированное открытое	116 (46 – мексидол; 70 - контроль)	Изменение значения шкалы NIH и шкалы Бартела к 10-му и 21-му дню	Уменьшение значения шкал NIH и Бартел в группах мексидола и контроля	Нет статистического сравнения исходных характеристик
14	Фирсов А.А. и соавт. [22]	Нерандомизированное открытое	120 (40 – стандартная доза мексикора; 40 – двойная доза мексикора; 40 - контроль)	Изменение значения шкалы NIH и других шкал и индексов, характеризующих восстановление неврологических функций на 8-й и 15-й день	Достоверное уменьшение к 15 дню значений шкалы NIH, достоверное увеличение значений шкал Бартел и Рэнкин во всех группах. Достоверное увеличение показателей теста MMSE в группах мексикора, но не контроля.	Не для всех показателей представлены данные статистической обработки. Имелись достоверные различия в исходном значении шкалы Бартел.
15	Сидорова С.А. и соавт. [25]	Нерандомизированное открытое	30 (10 – мексикор; 10 – эмоксипин; 10 - контроль)	Изменение значения шкал психического статуса, лобной дисфункции, шкалы MMSE к 14-му дню	Наибольшее значение изучаемых шкал в группе мексикора	Нет статистического сравнения полученных результатов