

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

А.Д. Эрлих*, Н.А. Грацианский

Научно исследовательский институт физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России. 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, 1а

Представлен обзор клинических исследований, посвященных изучению применения препаратов, содержащих этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), у пациентов с инсультом и его последствиями. Несмотря на отсутствие ясных доказательств для использования нейропротекторов при инсульте, препараты, содержащие ЭМГПС, широко используются в рутинной клинической практике в России. Подавляющее большинство клинических исследований препаратов, содержащих ЭМГПС, были небольшими, нерандомизированным и имели «мягкие» конечные точки. Во многих работах результаты представлены без соответствующих статистических сравнений. В различных исследованиях с препаратами, содержащими ЭМГПС, использовались разные схемы введения препаратов, зачастую, не описанные в инструкции к препаратам и Федеральном руководстве. Ни в одном из исследований не была показана связь использования препаратов, содержащих ЭМГПС, с уменьшением летальности после инсульта. Существующие исследования не дают веских оснований для широкого клинического использования препаратов, содержащих ЭМГПС, у пациентов с инсультом и его последствиями.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат, инсульт, исследования.
Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):448-456

Evidence base of ethylmethylhydroxypyridine succinate use in patients with stroke and its consequences

A.D. Ehrlich*, N.A. Gratsianskii

Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency. Malaya Pirogovskaya ul. 1a, Moscow, 119435 Russia

Review of clinical studies on the use of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) medications in patients with stroke and its consequences is presented. EMHPS drugs are widely used in routine clinical practice in Russia, despite the absence of clear evidence of neuroprotection in stroke. Most clinical studies of EMHPS drugs were small, nonrandomized and had "soft" endpoints. The results in many papers are presented without appropriate statistical comparisons. In many studies of EMHPS drugs different administration regimens were used that are often not described in the drug instructions and the federal guidelines. Correlation between EMHPS use and decreasing mortality after stroke was not shown in any of the studies. Existing studies have not provided compelling evidence for widespread clinical use of EMHPS drugs in patients with stroke and its consequences.

Key words: ethylmethylhydroxypyridine succinate, stroke, trials.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):448-456

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexey.erlich@gmail.com

Введение

Основанием для применения различных медицинских вмешательств, особенно при распространенных заболеваниях и состояниях, являются результаты клинических исследований, выполненных в соответствии определенными требованиями.

В зависимости от дизайна исследования представляют данные разной степени убедительности (надежности). На основании принципов доказательной медицины профессиональные медицинские сообщества формируют и обновляют руководства для врачей и организаторов здравоохранения. Считается, что более строгое следование таким руководствам сопровождается лучшими результатами лечения.

Инсульт – социально значимое заболевание с высокой смертностью и вероятностью инвалидизации. Правила лечения инсульта описаны в документах различ-

ных медицинских обществ, среди которых наиболее авторитетны руководства Американских ассоциаций инсульта и сердца (American Stroke Association, American Heart Association [AHA/ASA]) [1,2], и Европейской организации по инсульту (European Stroke Organization - ESO) [3]. Последний документ особенно привлекателен для России, так как, во-первых, с ESO ассоциированы соответствующие российские профессиональные группы, а во-вторых, в его подготовке принимали участие российские специалисты.

Существуют определенные 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» [3], а в руководстве AHA/ASA – что «в настоящее время нет вмешательств с предполагаемым нейропротективным действием, которые имели бы эффективность в отношении улучшения исходов после ин-

Сведения об авторах:

Эрлих Алексей Дмитриевич – д.м.н., с.н.с. лаборатории клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины ФМБА РФ

Грацианский Николай Андреевич – д.м.н., профессор, руководитель той же лаборатории

сульта, поэтому ни одно из них не может быть рекомендовано» [1].

В обновленном руководстве АНА/ASA (2013) по ведению больных с инсультом сказано, что «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» [2]. В последнем (2014) руководстве АНА/ASA по вторичной профилактике инсульта нейропротекторы не упоминаются вообще [4].

При этом в стандартах Минздрава, утвержденных приказом № 513 от 01.08.2007 г. [5], нейропротекторы включены в список медикаментов, которые следует использовать. Практика показывает, что больным с инсультом и после него врачи, как правило, назначают различные нейропротекторы, при этом одними из наиболее часто применяемых являются препараты, содержащие этилметилгидроксипиридинасукцинат (ЭМГПС). Более того, лекарства, содержащие ЭМГПС, упоминаются в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств как средства для терапии ишемического инсульта в остром периоде [6, 7]. ЭМГПС включен также в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), утвержденный правительством РФ [8].

Частота применения ЭМГПС, а также других ноотропных и нейропротективных препаратов в широкой отечественной медицинской практике, включение ЭМГПС в перечень ЖНВЛП и в официальные стандарты лечения не должны оставлять сомнений в том, что его эффективность убедительно подтверждена в качественных клинических испытаниях. Как уже было отмечено, согласно мнению экспертов – авторов авторитетных руководств, в клинических испытаниях не было получено данных, которые могли бы сформировать рекомендацию использовать эти средства в лечении инсульта.

Возникает вопрос, насколько в действительности хорошо изучена клиническая эффективность ЭМГПС, и сопоставимо ли качество проведенных испытаний с теми, на основании которых было сочтено целесообразным рекомендовать нейропротекторы для лечения инсульта. Например, с SAINT-II [9] – испытанием антиоксиданта NXY-059, давшим отрицательный результат, несмотря на многократную демонстрацию положительного действия NXY-059 в доклинических, мелких клинических исследованиях, и даже в одном крупном рандомизированном двойном слепом испытании с данными модифицированной шкалы Ранкина на 90 сут инсульта в качестве первичной конечной точки, и включившем 1772 пациента (SAINTI).

ЦЕЛЬЮ настоящего обзора была оценка качества доказательной базы применения препаратов, содержащих ЭМГПС, для лечения ишемического инсульта и его последствий.

Краткое описание препаратов

Основными препаратами, содержащими ЭМГПС, являются Мексидол, Мексикор, Мексиприм, Медомексин, Нейрокс. Согласно инструкции по применению Мексидола, этот препарат является антиоксидантом, оказывающим антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие [10]. При остром нарушении мозгового кровообращения рекомендуется его введение в/в капельно по 200-500 мг 2-4 р/сут первые 10-14 дней, затем в/м по 200-250 мг 2-3 р/сут 2 нед. Мексикор, Мексиприм, Медомексин и Нейрокс при остром инсульте их применяют в первые 2-4 дня в/в капельно по 200-300 мг 2-3 р/сут, затем в/м по 100 мг 3 р/сут. Продолжительность лечения составляет 10-14 дней.

Федеральное руководство по использованию лекарственных средств [6, 7] предлагает следующую схему использования препаратов, содержащих ЭМГПС, при остром инсульте: 200-300 мг/сут внутривенно капельно в течение 7-10 сут.

Общая характеристика исследований препаратов, содержащих ЭМГПС, при инсульте

Поиск материала проведен в поисковых медицинских ресурсах Medscape.com и PubMed.gov (запросы «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.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

Единственным исследованием, дизайн которого позволял получить данные высокой степени убедительности, было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности ЭМГПС в остром периоде ишемического инсульта [11]. В него включались пациенты с ишемическим инсультом в первые сут 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 антиоксидантной активности.

При анализе этой работы возникает несколько вопросов к ее организационной части: число включенных больных было небольшим ($n=51$), и в результате рандомизации число больных в группах, получавших исследуемый препарат и плацебо, отличалось более чем на 10% (24 и 27 человек, соответственно). Кроме того, в основной группе и группе плацебо отмечалось большое различие больных по возрасту (66 и 73 года, соответственно), и полу (46% и 70% женщин, соответственно). Невозможно оценить, насколько это различие могло повлиять на конечные результаты, так как статистический анализ между исходными клиническими данными в статье не приведен. Единственным оцененным различием между группами в 1-е сут инсульта (если эти данные можно считать исходными) было значение по шкале NIH среди пациентов, поступивших в первые 6 час от начала инсульта, которое было статистически значимо выше в группе исследуемого препарата. Но данные об исходном значении по шкале NIH у всех включенных больных в работе не приведены, поэтому сложно оценить, насколько различие между группами по этому показателю к 14-му дню болезни отражает «достоверное ускорение регресса неврологических нарушений».

Основной клинический результат работы – уменьшение клинического балла по шкале NIH среди больных, поступивших в первые 6 час развития инсульта. Хотя различие между группами по этому показателю к 14-му дню лечения было незначимым, уменьшение балла по шкале NIH в группе активного препарата было 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 активного препарата 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 значимых различий между группами по показателям летальности (не приведены числовые данные), но отмечено, что в основной группе 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» ЭМГПС в исследуемой группе больных можно считать недостаточно убедительными.

Оценивая двойное слепое рандомизированное сравнение ЭМГПС и плацебо, можно сказать, что недостатки его организации и представления результатов снижают достоверность данных, приведенных в этой работе, и во многом затрудняют их интерпретацию.

Другие исследования препаратов, содержащих ЭМГПС, при остром инсульте, обозначенные как рандомизированные

Исследование, в которое было включено 112 пациентов с ишемическим инсультом в 1-е сут от его начала, было обозначено, как рандомизированное [12], однако, в методической части указано, что 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 ЭМГПС и холина альфосцерат, а 53 – не получали. На 10-й день лечения смертность в основной и контрольной группах 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 неслучайны, и насколько реально они являются проявлением действия изучаемого препарата. Поэтому заключение 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 ЭМГПС в виде 4 мл 5% раствора, разведенного на 0,9% растворе хлорида натрия внутривенно, но описывая безопасность лечения, автор пишет, что «Мексидол в неразведенном виде... у 17% больных вызывал першение в горле, кашель». Однако, 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) [13]. И в этой работе нет ни одного сравнения с использованием статистических методов. То есть, судить о связи изучаемого препарата с каким-либо влиянием на клинические проявления течения инсульта невозможно. Также не ясно, почему в работе, которая проводилась, по-видимому, в одно время в одном учреждении, но на меньшей группе, летальность в основной и контрольной группах была 27% и 42%, а на большей группе – 11,4% и 19,5%, соответственно.

В еще одном исследовании с препаратом, содержащим ЭМГПС [14] изучались пациенты с ишемическим инсультом, рандомизированные к приему ЭМГПС ($n=40$) или в контрольную группу ($n=20$). Эта работа являлась суммированием двух исследований, проведенных в разное время, в каждое из которых были рандомизированы по 20 пациентов в основную группу и по 10 – в группу контроля [15, 16]. Однако не ясно, как были рандомизированы пациенты при объединении групп. Кроме того, рандомизированные группы по ходу исследования были изменены. Как отмечают авторы, по разным причинам из исследования были ис-

ключены 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, возможно, подписание информированного согласия у этих пациентов и включение их в исследование проводилось на 2-е сут (согласно критериям допускалось включение до 48 час от инсульта). Однако, при анализе всех исходных результатов указывается, что они получены в 1-е сут инсульта. Это показывает, 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 основной группе, 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. 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...».

Еще одно рандомизированное исследование также опубликовано в виде отчета на сайте www.mexicor.ru [17]. В него было включено 19 пациентов с ишемическим инсультом, рандомизированные для получения Мексикора (n=12) и Мексидола (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».

Нерандомизированные исследования ЭМГПС при остром инсульте

Первой работой в этой части обзора будет исследование Спасенникова Б.А. и соавт. (1990), по результатам которого Мексидол был запатентован для лечения острого инсульта. Материал этой работы изложен в виде описания изобретения к авторскому свидетельству [18]. Это исследование было открытым – 79

пациентов получали ЭМГПС, 52 – составили группу контроля. Несмотря на отсутствие сравнения исходных характеристик, в ходе лечения в основной группе (6-10 дней) выраженность неврологических симптомов (по шкале Мэтью) и значение индекса Бартела были достоверно меньше, чем в группе контроля. В работе нет статистического сравнения показателей летальности в группах, но авторы отмечают «уменьшение летальности» при введении изучаемого препарата.

В другом открытом исследовании, также не дающим возможность оценить его результаты из-за отсутствия статистических сравнений [19], участвовали 80 больных с ишемическим инсультом, 50 из которых получали ЭМГПС, 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 [20], уже было представлено статистическое сравнение: к 11-му дню лечения в основной группе значение 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 описаны методы статистического анализа, и было не ясно, если это « $p < 0,05$ » относится к различию между группами к 11 дню, было ли само снижение среднего балла шкалы статистически значимым, 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 был выше» оказалось также лишено не только статистического различия, но и цифрового выражения.

В еще одно исследование [21] также включались пациенты с ишемическим инсультом (n=200) – 120 из них в дополнение к основной терапии получали ЭМГПС, а 80 – не получали. В этой работе критерии эффективности лечения оценивались по собственной авторской шкале, описания которой не было, а ссылки на источник не приведены. Клинические результаты показывают, что к 21-м сут болезни достоверно уменьшалось число баллов по шкале Федины (автор исследования) по сравнению с «фоновым исследованием» как в основной группе, так и в контрольной.

Очень удивляет, что в другой работе этих же авторов, выполненной на другом числе больных (n=293) [22], некоторые приведенные результаты абсолютно, до десятых долей совпадают с результатами в предыдущей работе.

Из оцененных исследований два были выполнены в Украине. В одно из них, также открытое и нерандомизированное [23], было включено 39 больных с острым инсультом и после перенесенного инсульта, получавших ЭМГПС, и 52 больных, составивших группу контроля, которым изучаемый препарат 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, что «у всех пациентов было отмечено улучшение состояния», и не приведен статистический анализ. При этом авторы делают вывод, что «анализ свидетельствует о значительно выраженной положительной динамике инсульта у лиц, которым в комплексном лечении был применен Мексидол, что позволяет вполне аргументировано высказать мнение о целесообразности использования Мексидола при инсульте».

В другой работе [24] авторы разделили 78 больных в острейшем периоде острого ишемического инсульта на 2 группы: 43 больных в дополнение к основному лечению получали ЭМГПС, а 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 ЭМГПС (64 и 52 больных, соответственно), и сопоставимых по полу, возрасту и тяжести инсульта. О сопоставимости изучаемых групп в статье не говорится. Для оценки клинической эффективности применяли шкалу Глазго и Скандинавскую шкалу инсультов. Различия между группами также не было сравнено статистическими методами, поэтому оценить клиническую значимость изучаемого препарата оказалось невозможно. В первую очередь, это касается показателя летальности: 14,06% в основной группе 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 непонятно, почему в статье приведена цифра 14,06%. Оказалось, что эта цифра – показатель летальности среди больных со всеми 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 также остаются неясными для интерпретации.

Не было статистической обработки результатов еще в одной работе, посвященной изучению ЭМГПС [25].

Наиболее поздняя работа, изучающая ЭМГПС при остром инсульте, опубликована в 2012 г [26]. В ней 116 больных с тромболитической терапией (ТЛТ) по поводу ишемического инсульта, были разделены на группы: открыто получавших ЭМГПС (n=46) и контрольную (n=70). В качестве критериев оценки использовались шкала NIH и 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». 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 «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».

Нерандомизированные исследования других препаратов, содержащих ЭМГПС, при остром инсульте

В исследовании, где оценивалась эффективность разных дозировок ЭМГПС в остром периоде ишемического инсульта, было включено 120 пациентов [27]. Они были разделены на 3 группы (40 человек в каждой): группа А – ЭМГПС в стандартной дозе; группа Б – ЭМГПС 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». Не проводилось статистическое сравнение между группами по результатам теста «Рисование часов», по данным опросника Гамильтона. Значению теста MMSE к 15-му дню достоверно увеличилось в основных группах, 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 [28, 29], по всей видимости, представляют результаты этого же исследования этих же пациентов. В них сравниваются только пациенты, получавшие стандартную дозу ЭМГПС и группа контроля. На то, что эти работы выполнены именно на этих пациентах, указывает совпадение по-

лученных результатов. Однако, значения шкалы MMSE через 15 дней в группах ЭМГПС и контроля в этих работах не совпадают: в одной 27,8 и 24,6, соответственно, а в другой – 27,2 и 24,3, соответственно.

Эффективность ЭМГПС у пациентов с нефатальным ишемическим инсультом также изучалась в небольшом нерандомизированном открытом исследовании (n=30; по 10 пациентов в группах, получавших ЭМГПС, метилэтилпиридинол и группе контроля) [30]. 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 трех шкал после лечения оказалось наивысшим в группе пациентов, получавших ЭМГПС, но статистического сравнения показателей нет. Отмечено, что «число больных с улучшением когнитивных функций после лечения» в группе ЭМГПС достоверно было на 25% выше, чем в группе контроля. Число пациентов с улучшением не приводится, но учитывая, что в каждой подгруппе было по 10 пациентов, можно предположить, что улучшение отмечено у 8 пациентов в группе ЭМГПС и 6 пациентов в группе контроля. Ясно, что малая выборка в этом исследовании снижает ценность полученных результатов.

Дозировка препарата

При анализе исследований, в которых препараты, содержащие ЭМГПС, изучались у больных с острым инсультом [11-30], обращает на себя внимание различие в дозировках и схемах применения препаратов (табл. 1). Ни в одном исследовании изучаемые препараты ЭМГПС не вводились так, как это требуется по инструкции к препарату [31]. Только в одном исследовании [17] ЭМГПС вводился по схеме, приведенной

в Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств [7].

Заключение

Настоящий анализ посвящен изучению материалов об эффективности препаратов, содержащих ЭМГПС, у пациентов с острым инсультом. Основной целью была оценка качества доказательной базы для использования этих препаратов. Результаты анализа показали, что из всех исследований лишь одно по дизайну было организовано как двойное слепое плацебо-контролируемое (табл. 2). 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 [12], но без указания о статистическом различии показателя. При этом представленный уровень летальности близок к тому, который получен у пациентов с инсультом в нескольких российских наблюдательных исследованиях – 27-32% [32].

Несмотря на широкую распространенность инсульта в России, и кажущуюся возможность изучить эффективность препаратов на больших когортах пациентов, во все изученные исследования 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 результатов, в других были явные дефекты этого анализа. Несмотря на то, что некоторые исследования были организованы как рандомизирован-

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

Автор	В/в	Дни	В/м	Дни	Внутри	Дни
Скворцова В.И. [11]	300 мг	3	100 мг 3 р/сут	4-14	-	-
Серегин В.И. [12]	200 мг 2 р/сут	10	-	-	-	-
Серегин В.И. [13]	200 мг 2 р/сут	10-15	-	-	125 мг 3 р/сут	16-30
Луцкий М.А. [19]	300 мг 2 р/сут 100 мг 2 р/сут	5 6-8	100 мг/сут	9-10	-	-
Федин А.И. [21],	300 мг 100 мг	10 11-21	-	-	-	-
Евсеев В.Н. [22]	250 мг	10	-	-	125 мг 3 р/сут	11-21
Шевченко Л.А. [23]	200-600 мг	14-18	100-200 мг*	-	250-500 мг*	-
Островская Т.В. [24]	200 мг	7	100 мг 3 р/сут	8-14	-	-
Кандыба Д.В. [25]	-	-	200 мг*	10	*	-
Чефранова Ж.Ю. [26]	500 мг	21	-	-	-	-
Михин В.П. [14]	100 мг 2 р/сут	7	200 мг	7	100 мг 3 р/сут	7
Парфенов В.А. [17]	100 мг 2 р/сут	7	200 мг	7	100 мг 3 р/сут	7

*у части больных

Таблица 2. 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. [11]	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое	51 (24 – ЭМГПС; 27 – плацебо)	Изменение значения шкалы NIH на 14-е сут и шкалы Бартела на 21-е сут	В основной группе к 14-му дню достоверно больше уменьшение шкалы NIH, у больных с инсультом в первые 6 ч – значение шкалы NIH в основной и контрольной группах различались недостоверно, значение шкалы Бартел – достоверно выше в основной группе	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 [12]	Рандомизированное, открытое	11 (59 – ЭМГПС + холина альфосцерат; 53 – контроль)	Госпитальная летальность	Госпитальная летальность: в основной группе – 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 [13]	Рандомизированное, открытое	292 (157 – ЭМГПС + холина альфосцерат; 135 – контроль)	Госпитальная летальность	Госпитальная летальность в основной группе – 11,4%, в группе контроля – 19,5%	Нет статистического сравнения исходных характеристик и результатов
4	Михин В.П. и соавт [14]	Рандомизированное, открытое	40 (20 – ЭМГПС; 20 – контроль)	Изменение значения шкал Бартел, Рэнкина, Американской шкалы на 21-й день; оценка когнитивных функций	Достоверное снижение значения Американской шкалы, шкал Рэнкина и Бартел, и в основной группе, и в группе контроля; более выражено в основной группе	Исключение пациентов из рандомизированных групп после рандомизации. Нет статистического сравнения при оценке когнитивных функций
5	Парфенов В.А. [17]	Рандомизированное, открытое	19 (12 – Мексикор; 7 – Мексидол)	Изменение значения шкал Бартел, 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. [18]	Нерандомизированное, открытое	131 (79 – Мексидол; 52 – контроль)	Госпитальная летальность изменение неврологических симптомов по шкале Мэтью; значение шкалы Бартел	Госпитальная летальность в основной группе 31,5%, в группе контроля – 52,5%. Достоверно большее значение шкалы Мэтью и достоверно меньшее значение шкалы Бартел в основной группе	Нет статистического сравнения исходных показателей и показателей летальности
7	Луцкий М.А. и соавт. [19]	Нерандомизированное открытое	80 (50 – ЭМГПС; 30 – контроль)	Изменение значений шкал NIH и Рэнкин на 11-й день	Уменьшение значения шкал в основной группе и контрольной группе	Нет статистического сравнения результатов
8	Луцкий М.А. [20]	Нерандомизированное открытое	80 (50 – ЭМГПС; 30 – контроль)	Изменение значений шкал NIH и Рэнкин на 11-й день	Уменьшение значения шкал в основной и контрольной группах	Неоднозначность в интерпретации данных
9	Федин А.И. и соавт. [21]	Нерандомизированное открытое	200 (120 – ЭМГПС; 80 – контроль)	Изменение значение шкалы Федина к 21-му дню	Достоверное снижение значения шкалы Федина в основной и контрольной группах	
10	Евсеев В.Н. и соавт. [22]	Нерандомизированное открытое	293 (164 – ЭМГПС; 129 – контроль)	Изменение значение шкалы Федина к 21-му дню	Достоверное снижение значения шкалы Федина в основной и контрольной группах	Абсолютное совпадение представленных значений с данными исследования Федина А.И. и соавт. [21]
11	Шевченко Л.А. и соавт. [23]	Нерандомизированное открытое	91 (39 – ЭМГПС; 52 – контроль)	Общая оценка состояния	Улучшение состояния	Нет статистического анализа сравнения. Результаты описаны общими словами.
12	Островская Т.В. и соавт. [24]	Нерандомизированное открытое	78 (43 – ЭМГПС; 35 – контроль)	Госпитальная летальность. Изменение значение Скандинавской шкалы инсультов	Летальность в основной группе 14,06%, в группе плацебо – 21,2%. Уменьшение неврологического дефицита в основной и контрольной группах	Нет статистического сравнения полученных результатов. Неоднозначность представленных результатов.
13	Чефранова Ж.Ю. и соавт. [26]	Нерандомизированное открытое	116 (46 – ЭМГПС; 70 – контроль)	Изменение значения шкалы NIH и шкалы Бартела к 10-му и 21-му дню	Уменьшение значения шкал NIH и Бартел в основной и контрольной группах	Нет статистического сравнения исходных характеристик
14	Фирсов А.А. и соавт. [27]	Нерандомизированное открытое	120 (40 – стандартная доза ЭМГПС; 40 – двойная доза ЭМГПС; 40 – контроль)	Изменение значение шкалы NIH и других шкал и индексов, характеризующих восстановление неврологических функций на 8-й и 15-й день	Достоверное уменьшение к 15-му дню значений шкалы NIH, достоверное увеличение значений шкал Бартел и Рэнкин во всех группах. Достоверное увеличение показателей теста MMSE в основных группах, но не в контроле.	Не для всех показателей представлены данные статистической обработки. Имелись оговоренные различия в исходном значении шкалы Бартел.
15	Сидорова С.А. и соавт. [30]	Нерандомизированное открытое	30 (10 – ЭМГПС; 10 – метилэтилпиридинол; 10 – контроль)	Изменение значения шкал психического статуса, лобной дисфункции, шкалы MMSE к 14-му дню	Наибольшее значение изучаемых шкал в группе ЭМГПС	Нет статистического сравнения полученных результатов

ные, только в одном 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 (табл. 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 показал, что достаточно убедительного обоснования использования препаратов, содержащих ЭМГПС, в клинической практике не существует. Большинство работ отличались 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 маловероятно, что знакомство с материалами клинического изучения ЭМГПС привело бы к появлению в авторитетных руководствах какой-нибудь определенной 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.

Во вступлении было отмечено, что такие рекомендации отсутствуют, так как эффективность нейропротекторов не подтверждена в проведенных качественных клинических испытаниях. По механизму действия очевидно, что к ЭМГПС ближе всего антиоксидант NXY-059, изученный в испытании SAINT-II [9]. С многочисленными оговорками можно хотя бы частично распространить его результаты (если их рассматривать как результаты испытания сильного антиоксиданта вообще) на ЭМГПС. Определенная рекомендация в отношении использования ЭМГПС может быть дана только после выполнения крупных рандомизированных клинических испытаний со строгими критериями включения, желательно с «твердыми» клиническими или объективно количественно характеризруемыми «суррогатными» конечными точками, и на фоне современного общепринятого лечения. Подробно принципы планирования испытаний нейропротекторов при остром ишемическом инсульте в современных условиях были недавно изложены М.Тумянски [33].

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

- Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655-711.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. 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.
- Guidelines for Management of Ischemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457-507.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. 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.
- Standard of care for patients with stroke. Available at: roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1192526325.43811-17602.doc. Accessed by 31.05.2014. Russian (Стандарт медицинской помощи больным с инсультом. Доступно на: roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1192526325.43811-17602.doc. Проверено 31.05.2014);
- Federal guidelines on the use of medicines. XIIIth release. Moscow: ECHO; 2012: 303. Russian (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII выпуск. М.: ЭХО; 2012: 303);
- Federal guidelines on the use of medicines. XVth release. Moscow: ECHO; 2014: 316. Russian (Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XV выпуск. М.: ЭХО; 2014: 316);
- A list of vital and essential drugs in 2012. Available on http://www.rg.ru/pril/56/00/49/2199-r_perechen.pdf. Confirmed for 2014 <http://pravo.gov.ru:8080/page.aspx?81002>. Accessed by 12.06.2014. Russian (Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год. Доступно на: http://www.rg.ru/pril/56/00/49/2199-r_perechen.pdf. Подтвержден на 2014 год <http://pravo.gov.ru:8080/page.aspx?81002>. Проверено 12.06.2014).
- Shuaiba A, Lees K.R., M.D., Lyden P. et al. for the SAINT III Trial Investigators. NXY-059 for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2007; 357: 562-71.
- Handbook Vidal. Drugs in Russia. Moscow: AstraFarmServis; 2011: B-855. Russian (Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис; 2011: Б-855).
- Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Daffodils YR, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety mexidol in complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Insult* 2006; 18: 48-54. Russian (Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссова Я.И. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт* 2006; 18: 48-54);
- Seregin VI. Application gliatilin and mexidol intensive therapy of severe acute ischemic stroke. *Farmateka* 2006; (5): 56-8. Russian (Серегин В.И. Применение глиатилина и мексидола в интенсивной терапии тяжелого острого ишемического инсульта. *Фарматека* 2006; (5): 56-8);
- Seregin VI. Experience of using the native preparation "Meksidol" in patients with acute stroke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2006; suppl 1: 78-81. Russian (Серегин В.И. Опыт применения отечественного препарата «Мексидол» у больных с острым инсультом. *Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины* 2006; прил. 1: 78-81);
- Mikhin VP, Laskov VB, Sidorov SA, et al. Report №3 (combined) on the results of clinical studies of the effectiveness and safety of the drug Mexicor (Mexicorum) in patients with acute and chronic forms of cerebral vascular insufficiency (expansion of indications for use in neurology). Available at: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_6.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Михин В.П., Ласков В.Б., Сидоров С.А. и др. 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). Доступно на: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_6.pdf. Проверено 31.05.2014);
- Mihin VP, Laskov VB, Sidorov SA, et al. Report on the results of clinical studies of the effectiveness and safety of the drug Mexicor (Mexicorum) in patients with acute and chronic forms of cerebral vascular insufficiency (expansion of indications for use in neurology). Available at: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_4.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Михин В.П., Ласков В.Б., Сидоров С.А. и др. 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). Доступно на: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_4.pdf. Проверено 31.05.2014);
- Mihin VP, Laskov VB, Sidorov SA et al. Report № 2 on the results of clinical studies of the effectiveness and safety of the drug Mexicor (Mexicorum) in patients with acute and chronic forms of cerebral vascular insufficiency (expansion of indications for use in neurology). Available at: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_5.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Михин В.П., Ласков В.Б., Сидоров С.А. и др. 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). Доступно на: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_5.pdf. Проверено 31.05.2014);
- Parfenov VA. Report the clinical efficacy and safety of the drug Mexicor in ischemic stroke. Available at: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_3.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Парфенов В.А. Отчет клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Мексикор при ишемическом инсульте. Доступно на: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2008_3.pdf. Проверено 31.05.2014);
- The method of treating ischemic cerebral stroke in the acute period (SU Patent 1,600,775). Available at: <http://www.findpatent.ru/patent/160/1600775.html>. Accessed by 31.05.2014. Russian (Способ лечения ишемического церебрального инсульта в остром периоде (Патент SU 1600775). Доступно на: <http://www.findpatent.ru/patent/160/1600775.html>. Проверено 31.05.2014);
- Lutsikii MA, Nazarenko EA, Razinkin KA. Application of domestic anti-oxidant - Mexidol drug in treatment of ischemic stroke. *Russian Journal of Medicine* 2008; 12 (16): 3-6. Russian (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);
- Lutsikii MA. Analysis of the effectiveness mexidol in complex treatment of patients with ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry* 2010; 4 (2): 57-9. Russian (Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. *Журнал Неврологии и Психиатрии* 2010; 4 (2): 57-9);
- Fedin AI, Evseev VN, Kuznetsov OR, Rumyantseva SA. Antioxidant therapy for ischemic stroke. Clinico-electrophysiological correlation. *Russian Journal of Medicine* 2009; 5 (17): 2-4. Russian (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);
- Evseev VN, Rumyantseva SA, Silina OP, et al. Cerebral ischemia and its correction antioxidants. *Russian Journal of Medicine* 2011; 19 (5): 325-9. Russian (Евсеев В.Н., Румянцева С.А., Силина О.П., и др. Церебральная ишемия и ее коррекция антиоксидантами. *Русский Медицинский Журнал* 2011; 19 (5): 325-9);
- Shevchenko LA, Krivocheev RV, Evdokimov VA. On the therapeutic efficacy mexidol in complex treatment of patients suffering from stroke. *International Journal of Neurology* 2006; 2 (6). Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2570>. Accessed by 31.05.2014. Ukrainian (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). Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2570>. Проверено 31.05.2014);
- Ostrovskaya TV, Chernii VI, Gorodnik IA, et al. Study of mexidol influence on the functional state of the CNS in patients with ischemic stroke. *International Journal of Neurological*, 2005; 4 (4). Available at: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/2665. Accessed by 31.05.2014. Ukrainian (Островская Т.В., Черный В.И., Городник И.А. и соавт. Исследование влияния мексидола на функциональное состояние ЦНС у больных ишемическим инсультом. *Международный неврологический журнал*, 2005; 4 (4). Доступно на: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/2665. Проверено 31.05.2014);
- Kandiba DV, Zhulev NM, Sokurenko GY, et al. Application of mexidol in complex conservative and angiographic treatment of ischemic cerebrovascular extracranial origin. *Farmateka* 2006; (7): 120-5. Russian (Кандыба Д.В., Жулев Н.М., Сокуренок Г.Ю. и др. Применение мексидола в комплексном консервативном и ангиохирургическом лечении ишемических нарушений мозгового кровообращения экстракраниального генеза. *Фарматека* 2006; (7): 120-5);
- Chefranova ZhY, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Evaluating the effectiveness of mexidol in combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry* 2012; 112 (4): 49-52. Russian (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);
- Firsov AA, Pyataev NA, Davidkin VI, et al. Report on the results of clinical research "Clinical comparative study of the efficacy and safety of two doses of the drug Mexicor in patients with acute ischemic stroke." Available at: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2011_1.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (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». Доступно на: http://www.mexicor.ru/neurology/pdf/2011_1.pdf. Проверено 31.05.2014);
- Firsov AA, Smirnov MV, Usanova TA. Metabolic cytoprotective therapy in acute ischemic stroke. *Polyclinic* 2011; (1): 7-9. Russian (Фирсов А.А., Смирнов М.В., Усанова Т.А. Метаболическая цитопротекторная терапия в острый период ишемического инсульта. *Поликлиника* 2011; (1): 7-9);
- Firsov AA, Smirnov MV, Usanova TA, Pyataev NA. Cognitive dysfunction in acute ischemic stroke and efficacy of cytoprotective therapy. *Medical Almanac* 2011; 1 (14): 84-6. Russian (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): 84-6);
- Sidorova SA, Karachevchev VI, Manukhina EV et al. Effectiveness of antioxidant therapy in patients with acute ischemic stroke. Success of modern natural science, 2007; 4 (6): 102-3. Russian (Сидорова С.А., Карачевчев В.И., Манухина Е.В. и соавт. Эффективность антиоксидантной терапии у больных с острым ишемическим инсультом. *Успехи Современного Естествознания* 2007; 4 (6): 102-3);
- Drug Usage Mexidol®. Available at: http://www.mexidol.ru/files/instruction_rastvir_nov.pdf. Accessed by 31.05.2014. Russian (Инструкция по применению препарата Мексидол®. Доступно на: http://www.mexidol.ru/files/instruction_rastvir_nov.pdf. Проверено 31.05.2014);
- Suslina ZA, Varakin YY, Vereshchagin NV. Clinical and epidemiological research - a promising direction of studying cerebral pathology (first post). *Annals of Neurology* 2009; (3): 4-11. Russian (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).
- Tymianski M. Novel Approaches to Neuroprotection Trials in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2013; 44: 2942-2950.

Поступила: 28.05.2014

Принята в печать: 30.05.2014