Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №12, вып. 2, с. 1–12
https://doi.org/10.17116/jnevro20231231221

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 12, issue 2, pp. 1–12
https://doi.org/10.17116/jnevro20231231221

Влияние терапии препаратом Мексидол на регресс неврологического дефицита и функциональный исход у пациентов с ишемическим инсультом: систематизированный обзор и метаанализ

© И.А. ВОЗНЮК[1, 2], С.В. КОЛОМЕНЦЕВ[2, 3], Е.М. МОРОЗОВА[1]

[1]ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]Балтийский центр нейротехнологий и искусственного интеллекта ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;
[3]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования. Систематизированная оценка сведений, опубликованных в рецензируемых изданиях, о влиянии терапии препаратом Мексидол на течение и исходы ишемического инсульта (ИИ) у взрослых пациентов.

Материал и методы. В метаанализ включено 11 исследований, опубликованных на русском языке (2 — рандомизированные контролируемые, 9 — нерандомизированные незаслепленные когортные исследования).

Результаты. Получены данные, свидетельствующие о позитивном влиянии препарата Мексидол на течение ИИ у взрослых пациентов: статистически значимое, при сопоставлении с группой сравнения, снижение значений шкалы NIHSS на 7—10-е и 21—24-е сутки и значений модифицированной шкалы Рэнкина на 5—7-е и 10—14-е сутки. Показан накопительный эффект препарата: разница значений по шкале NIHSS растет по мере увеличения длительности наблюдения. Эффект влияния Мексидола на показатели по шкале NIHSS тем более значим, чем больше исходная выраженность неврологического дефицита.

Заключение. Неоднородность дизайна исследований и характеристик пациентов обусловила значительную статистическую гетерогенность, в связи с чем представленные на момент написания обзора доказательства требуют дальнейшего изучения с учетом появления новых данных.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, нейропротекция, Мексидол, этилметилгидроксипиридина сукцинат, метаанализ, шкала NIHSS, модифицированная шкала Рэнкина, цереброваскулярные заболевания.*

Информация об авторах:
Вознюк И.А. — https://orcid.org/0000-0002-0340-4110
Коломенцев С.В. — https://orcid.org/0000-0002-3756-6214
Морозова Е.М. — https://orcid.org/0000-0002-1395-6234
Автор, ответственный за переписку: Вознюк И.А. — e-mail: voznjouk@yandex.ru

Как цитировать:
Вознюк И.А., Коломенцев С.В., Морозова Е.М. Влияние терапии препаратом Мексидол на регресс неврологического дефицита и функциональный исход у пациентов с ишемическим инсультом: систематизированный обзор и метаанализ. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(12 вып. 2):1–12. https://doi.org/10.17116/jnevro20231231221

The impact of therapy with Mexidol on neurological deficit and functional outcome in patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis

© I.A. VOZNYUK[1, 2], S.V. KOLOMENTSEV[2, 3], E.M. MOROZOVA[1]

[1]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;
[2]Baltic Center for Neurotechnologies and Artificial Intelligence, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;
[3]Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To evaluate systematically the published peer-reviewed literature and estimate the effect of therapy with Mexidol on the course and outcomes of ischemic stroke (II) in adult patients.

Material and methods. The meta-analysis included 11 studies reported In Russian (2 randomized controlled studies, 9 non-randomized, unblinded cohort studies).

Results. The results obtained indicate a positive effect of Mexidol on the course of II in the treated adult patients: we found statistically significant decrease in NIHSS scores on days 7—10 and 21—24 and in modified Rankin scale scores on days 5—7 and days 10—14 compared with the control group. The cumulative effect of the drug was shown: the between-group difference of the NIHSS scores increases with the course of observation time. The effect of Mexidol on indicators on the NIHSS scale is more significant, the greater the initial severity of the patient's neurological deficit.
Conclusion. Heterogeneity in study designs and patient characteristics has resulted in significant statistical heterogeneity, and the evidence presented at the time of writing requires further examination as new data become available.

Keywords: *ischemic stroke, neuroprotection, Mexidol, ethylmethylhydroxypyridine succinate, meta-analysis, NIHSS scale, modified Rankin scale, cerebrovascular diseases.*

Information about the authors:
Voznyuk I.A. — https://orcid.org/0000-0002-0340-4110
Kolomentsev S.V. — https://orcid.org/0000-0002-3756-6214
Morozova E.M. — https://orcid.org/0000-0002-1395-6234
Corresponding author: Voznyuk I.A. — e-mail: voznjouk@yandex.ru

To cite this article:
Voznyuk IA, Kolomentsev SV, Morozova EM. The impact of therapy with Mexidol on neurological deficit and functional outcome in patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(12 vyp 2):1–12. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20231231221

Лучшим вариантом терапии первой линии при ишемическом инсульте (ИИ) для пациентов как с окклюзией крупного сосуда, так и без нее, является реперфузионная терапия, проведенная в установленные в настоящее время сроки [1]. Ограничение сроков ее выполнения становится главным фактором, ограничивающим доступность, — так, частота применения системной тромболитической терапии (ТЛТ) при ИИ в Российской Федерации в 2019 г. составила 6,15% [2]. Усилия по улучшению результатов лечения ИИ за пределами «терапевтического окна» остаются важными для снижения смертности и инвалидизации вследствие данного заболевания. Одной из таких возможностей представляется применение в составе комплексной терапии этилметилгидроксипиридина сукцината (Мексидол) — препарата, обладающего антиоксидантными, антигипоксантными и мембраностабилизирующими свойствами.

Накоплена значительная доказательная база эффективности его применения: проведен ряд сравнительных исследований, продемонстрировавших различные результаты. Актуальным является проведение систематизированного обзора литературы и метаанализа исследований эффективности Мексидола при ИИ, что имеет несколько важных предпосылок: 1. Объединение доказательств. Выполнено значительное количество исследований, и проведение систематизированного обзора позволит объединить их результаты в единую анализируемую выборку и поможет провести более точную оценку эффективности Мексидола. 2. Идентификация лучших доказательств. Систематизированный обзор позволит выделить наиболее качественные исследования с помощью строгих критериев включения и оценки риска искажений. Это поможет сосредоточиться на наиболее достоверных доказательствах. 3. Расширение понимания эффективности. Проведение метаанализа позволит провести количественную синтезированную оценку эффективности Мексидола при ИИ, чтобы понять общий эффект препарата, оценить его статистическую значимость и определить диапазон результатов. 4. Информирование принятия решений. Систематизированный обзор и метаанализ являются важными источниками информации для принятия решений в клинической практике и разработки рекомендаций. Результаты обзора могут быть полезны для врачей, исследователей и других специалистов при определении эффективности Мексидола и его роли в лечении ИИ. 5. Заполнение знаний. Несмотря на наличие значительной доказательной базы, систематизированный обзор и метаанализ помогут заполнить возможные пробелы в существующих исследованиях, выявить нерешенные вопросы и указать направления будущих исследований.

Цель исследования — систематизированная оценка сведений, опубликованных в рецензируемых изданиях, о влиянии терапии препаратом Мексидол на течение и исходы ИИ у взрослых пациентов.

Материал и методы

Мексидол зарегистрирован и используется на территории Российской Федерации, в связи с чем поиск был проведен в русскоязычных электронных базах данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и научной электронной библиотеки elibrary.ru и в Google Scholar. Алгоритм поиска информации **(табл. 1)** разработан в соответствии с требованиями для систематизированных обзоров и метаанализов [3, 4]. После выполнения скринингового просмотра были выбраны публикации, отвечающие следующим критериям: патология — ИИ, дизайн — любое сравнительное исследование, популяция — взрослые пациенты (независимо от пола), терапия, включающая Мексидол, оценка эффекта вмешательств по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) и модифицированной шкале Рэнкина (мШР), острый период заболевания (горизонт оценки не более 24 дней). Исключены статьи, которые не соответствовали указанным критериям, например,

Таблица 1. **Алгоритм поисковых запросов по ключевым словам**
Table 1. **Algorithm for search queries with keywords**

«Ишемический инсульт»
«Церебральная ишемия»
«Мозговое кровообращение»
«Механизм действия Мексидола»
«Мексидол» AND «острое нарушение мозгового кровообращения»
«Мексидол» AND «ишемический инсульт»
«Мексидол» AND «острое нарушение мозгового кровообращения» AND «ишемический тип»
«Мексидол» AND «механизм действия» AND «ишемический инсульт»
«Эффективность» AND «Мексидол» AND «лечение острого нарушения мозгового кровообращения» AND «ишемический тип»
«Мексидол» AND («клиническое исследование» OR «сравнительное исследование») AND «острое нарушение мозгового кровообращения»
«Мексидол» AND «острое нарушение мозгового кровообращения» AND «ишемический тип» AND («шкала NIHSS» OR «модифицированная шкала Рэнкина»)
«Мексидол» AND «лечение острого нарушения мозгового кровообращения» AND «ишемический тип» AND («шкала NIHSS» OR «модифицированная шкала Рэнкина»)
«Мексидол» AND «лечебные свойства» AND «ишемический инсульт» AND («шкала NIHSS» OR «модифицированная шкала Рэнкина»)
«Мексидол» AND («клиническое исследование» OR «сравнительное исследование») AND «острое нарушение мозгового кровообращения» AND («шкала NIHSS» OR «модифицированная шкала Рэнкина»)

не содержали достаточных данных о Мексидоле или исследования не носили дизайна сравнительных. На втором этапе дополнительно были проанализированы библиографические списки релевантных публикаций. Отбор публикаций проводился независимо друг от друга двумя исследователями. Оценка риска систематической ошибки не проводилась ввиду присутствия в итоговом списке отобранных исследований как рандомизированных клинических (РКИ), так и когортных исследований **(рис. 1)**.

Были извлечены данные из анализируемых статей, включая характеристики пациентов, дизайн исследования, дозировку исследуемого препарата, изучаемые исходные показатели и результаты лечения. Оценено качество доказательности исследований с использованием шкалы Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation [5]. Все включенные исследования были проведены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и соответствующими регуляторными требованиями; в исследованиях были выполнены конфиденциальность и защита персональных данных пациентов. Были учтены возможные ограничения включенных исследований, такие как недостаточное количество данных, гетерогенность популяции пациентов и различия методологии исследований.

Для оценки систематической ошибки сообщения информации использовали воронкообразный график (*англ.*: funnel plot). Для любой пары компараторов каждого исследования рассчитывались разность эффектов и ее стандартная ошибка, которые откладывались по оси абсцисс и ординат соответственно, что позволило оценить сбалансированность величины эффекта и его стандартной ошибки по всем включенным исследованиям как визуально, так и с применением теста Эггера. Методологическая и клиническая гетерогенность оценивалась совместно со специалистами клинического профиля путем сопоставления характеристик дизайна и организации исследований, данных о включенных субъектах между исследованиями, подлежащими включению в метаанализ. Далее делался вывод либо об отсутствии клинически значимых различий, либо о степени их влияния на распределение обобщаемых статистик.

Оценка статистической гетерогенности оценивалась с помощью критерия χ^2 с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включенных в метаанализ исследованиях; также были рассчитаны индекс гетерогенности I^2, и Q-статистика — взвешенная сумма квадратов разностей между размерами эффекта в каждом исследовании и общим размером эффекта (веса компонентов суммы равны весам исследований, добавленными в синтез). Для модели со случайными эффектами дополнительно была рассчитана статистика τ^2 — оценка дисперсии эффектов между исследованиями. Для каждой из трех указанных статистик рассчитан *p*-уровень значимости. С целью поиска источника гетерогенности был выполнен анализ чувствительности методом leave-one-out. С целью снижения гетерогенности были применены модель со случайными эффектами, исключение исследований, порождающих высокий уровень гетерогенности, и применение метарегрессии/трехуровневого метаанализа. Перебор вариантов моделей для многоуровневого метаанализа проведен в режиме multi-model inference с эстиматором Maximum Likelihood. На основании оценки информационного критерия Akaike, корректированного на малый размер выборок (*англ.*: small-sample corrected Akaike Information Criterion — AICc) и веса набора предикторов, отбирались лучшие сочетания интерсепта и модераторов. С целью учета наличия повторных измерений в ряде исследований порядковый номер точки съема данных в каждом исследовании был включен в модель многоуровневого метаанализа как случайный эффект. Ввиду относительно небольшого количества исследований взаимодействие факторов не учитывалось. В качестве основных точек оценки эффективности терапии взяты значения шкал NIHSS и мШР в течение периода наблюдения (в диапазоне 21—24 сут от дебюта ИИ). Статистики оценки относительного эффекта для обеих точек эффективности — разность средних (*англ.*: mean difference — MD). Для каждой из указанных статистик рассчитан 95% доверительный интервал (95% ДИ).

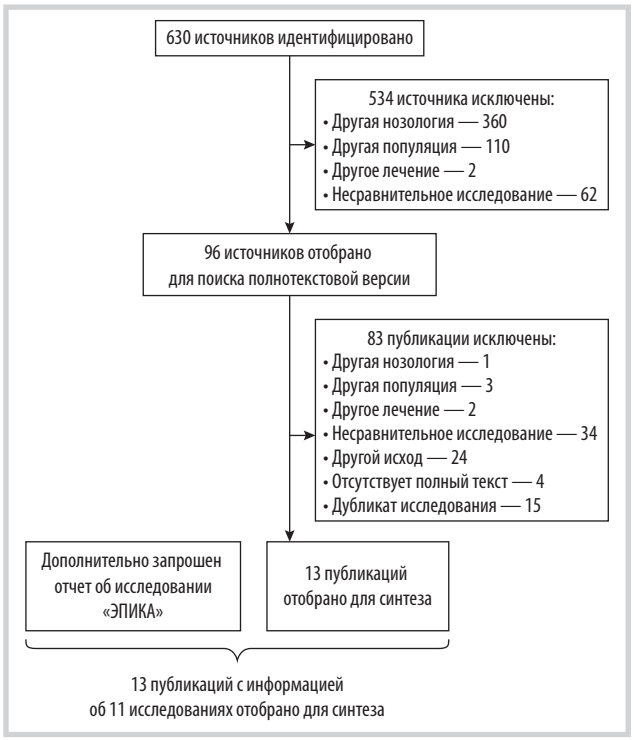

Рис. 1. **Протокол отбора публикаций.**

Fig. 1. **Protocol of selection of publications.**

В качестве конфаундеров учитывались дозировка Мексидола; наличие ТЛТ, значение шкал NIHSS и мШР группы сравнения, средний возраст пациентов исследования. Кроме того, учтены конфаундеры, описанные в изучаемых публикациях.

Применялась частотная парадигма метаанализа в среде R 4.3.0, пакет metafor.

Результаты

Дизайн исследований

Всего в анализ включено 11 исследований, опубликованных на русском языке. Из представленных 2 являются РКИ, остальные — нерандомизированные незаслепленные когортные исследования. Большинство (n=7) исследований охватывает период до 1 мес, 3 — период свыше 70 сут. В 10 исследованиях применялось внутривенное введение Мексидола (в 1 — не было указано), в 3 из них прием продолжился перорально. Во включенных исследованиях среднее количество дней внутривенного введения препарата составило 10,63 (минимум 1 день, максимум 20 дней). В 7 исследованиях суточная доза препарата составила 500 мг, в остальных — была другой. В 3 исследованиях проводилась ТЛТ. В 7 исследованиях была группа пациентов с контролем (стандартная терапия без Мексидола), в 2 — с плацебо-контролем, в 2 из них был активный компаратор (в 1 — гипербарическая оксигенация (ГБО), в 1 — магния сульфат). Из 1 исследования (ЭПИКА) взята подгруппа (n=24), получавшая ТЛТ, так как данные по основным исходам представлены только для нее. Характеристика включенных исследований представлена в **табл. 2**.

Таблица 2. **Характеристика включенных исследований**

Table 2. **Characteristics of included studies**

Исследование	Число пациентов	Тип	Ослепление	Группа сравнения	Доза Мексидола	Способ введения	Количество дней введения	Количество дней наблюдения	Часов от дебюта ИИ
С.А. Румянцева и соавт. [6]	200	НеРКИ	Нет	Контроль	300 мг/сут	—	—	21	>24
М.А. Лоскутников и соавт. [7]	50	НеРКИ	Нет	Контроль	500 мг/сут	в/в	14	74	—
Ж.Ю. Чефранова и соавт. [8]	116	НеРКИ	Нет	Контроль	500 мг/сут	в/в	—	21	до 3
Ю.В. Абраменко [9]	60	НеРКИ	Нет	Контроль	500 мг/сут	в/в	10	10	—
Н.С. Кулай и соавт. [10]	112	НеРКИ	Нет	ГБО	500 мг/сут	в/в	10	21	—
М.А. Луцкий [11]	80	НеРКИ	Нет	Контроль	600—300—100 мг/сут	в/в	10	11	до 48
К.С. Кинни и соавт. [12]	123	НеРКИ	Нет	Контроль	300 мг/сут	в/в	1	10	4,5
Д.М. Плотников и соавт. [13]	60	НеРКИ	Нет	Магния сульфат	500 мг/сут	в/в	20	20	до 12
Л.В. Стаховская и соавт. [14—16]*	24	РКИ	Да	Плацебо	500 мг/сут	в/в	10	71	—
И.А. Стрельникова и соавт. [17]	50	НеРКИ	Нет	Контроль	500 мг/сут	в/в	10	74	—
В.И. Скворцова и соавт. [18]	51	РКИ	Да	Плацебо	300 мг/сут	в/в	—	21	до 24

Примечание. * — подгруппа из 24 пациентов, получавшая ТЛТ, взята из исследования Эпика, так как данные по основным исходам представлены только для нее; НеРКИ — исследование, не являющееся РКИ.

Note. * — a subgroup of 24 patients who received thrombolytic therapy was taken from the study, Epica, because data on the main outcomes were reported only for this subgroup; Non-RCT — study that is not an RCT.

Характеристики участников исследований

Всего в отобранных исследованиях приняли участие 926 пациентов, среднее число 84 участника, минимальное — 24 (подгруппа исследования «Эпика»), максимальное — 200 [6]. Средневзвешенная доля мужчин в отобранных исследованиях составила 46,1%, минимум — 20% [7], максимум — 65,2% [8]. Возраст участников в отобранных исследованиях варьировал от 51 года до 73 лет (средневзвешенный возраст 62,5 года). Подробно характеристики участников представлены в **табл. 3**.

Оценка публикационного смещения

Выявлено значительное публикационное смещение **(рис. 2)**. Ввиду небольшого количества исследований оценка статистической значимости коэффициента регрессии (критерий Эггера) оказалась неинформативной. По результатам оценки статистической гетерогенности, последняя признана значительной. С учетом высокого риска систематической ошибки, значительного публикационного смещения, значительной методологической, популяционной и статистической гетерогенности выбрана модель случайных эффектов: эстиматор Хантер—Шмидта с коррекцией на малый размер выборок.

Оценка эффектов терапии

Оценка значений по шкале NIHSS проводилась на 1, 3—5, 7—10, 14, 21—24-е сутки. Оценка значений по мШР проводилась на 5—7-е и 10—14-е сутки. Разность выбора точек исходов обусловлена недостатком информации в исследованиях, подробная информация представлена в **табл. 4**). Результаты оценки эффектов терапии по шкалам NIHSS и мШР представлены на **рис. 3, 4**.

Анализ чувствительности

Результат анализа чувствительности представлен на **рис. 5, 6**. Анализ выполнен в режиме leave-one-out: исследования исключались по одному, и анализ повторялся с расчетом гетерогенности и обобщенного эффекта. По результатам анализа чувствительности установлено, что удаление некоторых исследований из анализа может способствовать снижению гетерогенности. К таковым отнесены: для шкалы NIHSS — Ю.В. Абраменко [9] (3—5-е сут), Н.С. Кулай и соавт. [10] (14 сут), С.А. Румянцева и соавт. [6] (21—24-е сут); для мШР — Ю.В. Абраменко [9] (5—7-е сут), М.А. Луцкий и соавт. [11] (10—14-е сут). Результат повторного анализа после исключения указанных выше исследо-

Таблица 3. **Демографические и клинические характеристики участников включенных исследований**
Table 3. **Demographic and clinical characteristics of participants in the included studies**

Исследование	Группа	Пациенты (*n*)	Мужчины (*n*)	Возраст (годы)	Значения по NIHSS до начала терапии (баллы)	Значения по мШР до начала терапии (баллы)
С.А. Румянцева и соавт. [6]	МЕК	120	59	—	—	—
	К	80	—	—	—	—
М.А. Лоскутников и соавт. [7]	МЕК	25	7	59,66±3,58	11,4±1,8	3,5±0,5
	К	25	5	61,32±2,12	11,2±1,7	3,4±0,5
Ж.Ю. Чефранова и соавт. [8]	МЕК	46	30	67,2	12,0±2,0	—
	К	70	42	65,5	11,4±2,0	—
Ю.В. Абраменко [9]	МЕК	31	—	—	13,3±0,2	4,7±0,1
	К	29	—	—	13,5±0,1	4,9±0,1
Н.С. Кулай и соавт. [10]	МЕК	48	30	66±1,2	—	—
	К	64	36	65±1,6	—	—
М.А. Луцкий [11]	МЕК	50	—	—	—	—
	К	30	—	—	—	—
К.С. Кнни и соавт. [12]	МЕК	67	31	—	13,4±6,24	—
	К	56	17	—	10,45±5,76	—
Д.М. Плотников и соавт. [13]	МЕК	32	16	62±12	7 [5; 10] †	—
	К	28	16	62±11	6 [2; 8] †	—
Л.В. Стаховская и соавт. [14—16]*	МЕК	12	5	63,5±14,96	6,0±1,35	—
	ПЛА	12	5	61±11,58	6,68±2,23	—
И.А. Стрельникова и соавт. [17]	МЕК	25	—	52 [48; 67] †	10 [8; 12,5] †	—
	К	25	—	51 [50; 69] †	11 [9; 13] †	—
В.И. Скворцова и соавт. [18]	МЕК	24	13	65,8±9,6	—	—
	ПЛА	27	8	73±8,9	—	—

Примечание. К — контроль; МЕК — Мексидол; ПЛА — плацебо. Если не указано иное, данные, измеренные в непрерывной шкале, представлены в виде среднего ± стандартное квадратическое отклонение; † — данные указаны в виде медианы и квартилей.
Note. K — control; MEK — Mexidol; PLA — placebo. Unless otherwise stated, data measured on a continuous scale are presented as mean ± standard deviation; † — data are given as median and quartiles.

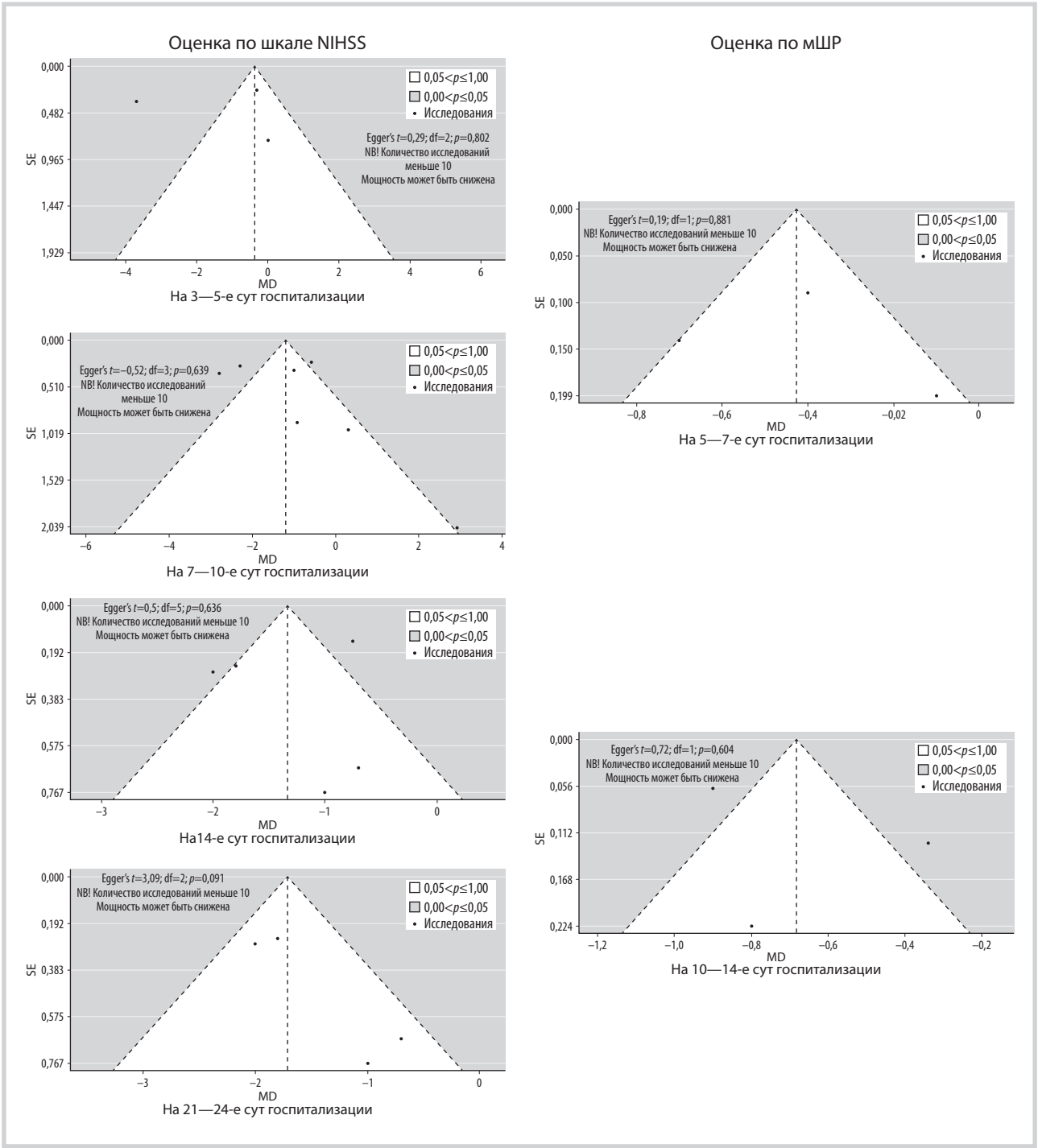

Рис. 2. **Результаты оценки публикационного смещения.**

Fig. 2. **Results of publication bias assessment.**

ваний представлен на **рис. 7—8**. Для синтеза выбрана та же модель случайных эффектов: эстиматор Хантер—Шмидта с поправкой на малый размер выборок исследований, так как в выборках остались исследования с малым количеством наблюдений, а также ввиду сохраняющегося высокого риска систематической ошибки. Таким образом, в отдельных случаях (NIHSS — на 14-е и 21—24-е сутки, мШР — на 5—7-е и 10—14-е сутки) удалось снизить гетерогенность до умеренных значений.

Многоуровневый метаанализ

С целью точной оценки влияния реперфузии, дозозависимого эффекта, а также значений по шкале NIHSS на результат терапии выполнен трехуровневый метаанализ со смешанными эффектами. Для шкалы NIHSS в качестве модераторов были выбраны факт ТЛТ, назначения Мексидола в дозировке 500 мг и значения по шкале NIHSS в группе сравнения на момент оценки. Также в модель был включен

Таблица 4. **Характеристика включенных исследований, шкала NIHSS**
Table 4. **Characteristics of included studies, scale NIHSS**

Исследование	День	Основная группа			Группа сравнения		
		n	*M*, баллы	*SD*, баллы	*n*	*M*, баллы	*SD*, баллы
С.А. Румянцева и соавт. [6]	1	120	11,84	1,96	80	11,73	1,88
	3	120	11,17	1,63	80	11,48	1,74
	7	120	10,12	1,54	80	10,69	1,69
	14	120	9,57	1,08	80	10,23	1,25
	21	120	9,03	0,95	80	9,78	1,11
М.А. Лоскутников и соавт. [7]	14	25	7,7	2,3	25	8,4	2,1
	24	25	4,2	2,3	25	4,9	2,4
Ж.Ю. Чефранова и соавт. [8]	1	46	10	1,6	70	13,3	2,4
	10	46	8	2	70	9	1,2
	21	46	5,8	1,4	70	7,6	1,2
Ю.В. Абраменко [9]	5	31	8,5	0,87	29	12,2	1,16
	10	31	6,1	0,87	29	8,4	0,77
Н.С. Кулай и соавт. [10]	1	48	10,8	1,4	64	11,1	1,2
	7	48	9,5	1,2	64	12,3	2,6
	14	48	7	1,4	64	5,8	1,6
	21	48	5,8	1,6	64	7,8	1,2
К.С. Кнни и соавт. [12]	10	67	7,48	5,57	56	7,19	5,27
Д.М. Плотников и соавт. [13]	3	32	5	2,96	28	5	2,96
	21	32	1	2,96	28	2	2,96
Л.В. Стаховская и соавт. [14—16]	1	12	6,09	1,38	12	6,82	2,27
	10	12	2,46	2,02	12	3,36	2,38
И.А. Стрельникова и соавт. [17]	14	25	10	5,74	25	11	5,06
В.И. Скворцова и соавт. [18]	1	24	15,6	6	27	10,8	6
	3	24	16,4	7,5	27	11,1	6,1
	7	24	13	8,1	27	10,1	6,2
	14	24	9,1	6,1	27	10,5	7,3

день исследования. Для мШР были выбраны факт назначения Мексидола по 500 мг и значения по мШР в группе сравнения в качестве модераторов. Факт реперфузии не удалось включить в модераторы ввиду отсутствия в выбранных исследованиях ТЛТ. В остальном модель была аналогична таковой для NIHSS. В соответствии с результатами анализа выбраны наилучшие сочетания модераторов для многоуровневого метаанализа. Для NIHSS выбраны день исследования, дозировка Мексидола 500 мг, значение шкалы в группе сравнения. Для мШР значение имеет только интерсепт, т.е. ее значение постоянно на протяжении периода наблюдения за пациентами.

Оценка по шкале NIHSS

С учетом наличия в модели для шкалы NIHSS дозировки Мексидола, а также шкалы NIHSS группы сравнения и дня наблюдения, следует проанализировать направление влияния данных показателей. По данным омнибусного теста (QM (df=3) =45,66, p<0,001) модель признана состоятельной. Ее параметры представлены в **табл. 5**. Данная модель может применяться для оценки скорректированного эффекта. Структура модели состоит из положительного интерсепта, отражающего среднюю разницу значений по шкале NIHSS у взрослого пациента с ИИ в начале лечения Мексидолом по сравнению с пациентом без неврологического дефицита. Значение коэффициентов у остальных компонентов отрицательные, что говорит о снижении значения шкалы NIHSS при увеличении дозировки препарата до 500 мг/сут, при увеличении значений по шкале NIHSS в группе сравнения и по мере увеличения времени наблюдения. На **рис. 9** представлена динамика эффекта Мексидола в зависимости от значения по шкале NIHSS и с допущением, что пациент получает 500 мг/сут. С учетом диапазона выраженности неврологического дефицита были выбраны точки отсечения NIHSS 5, 8, 11, 14, 17 баллов.

Оценка по шкале мШР

С учетом отсутствия в модели для шкалы мШР модераторов, кроме интерсепта и случайного компонента, для него построена древовидная диаграмма с обобщением накопленной информации из исследований **(рис. 10)**. Как видно из **рис. 10**, тенденции к изменению эффекта Мексидола за период наблюдения не происходит, эффект равномерен и является статистически значимым.

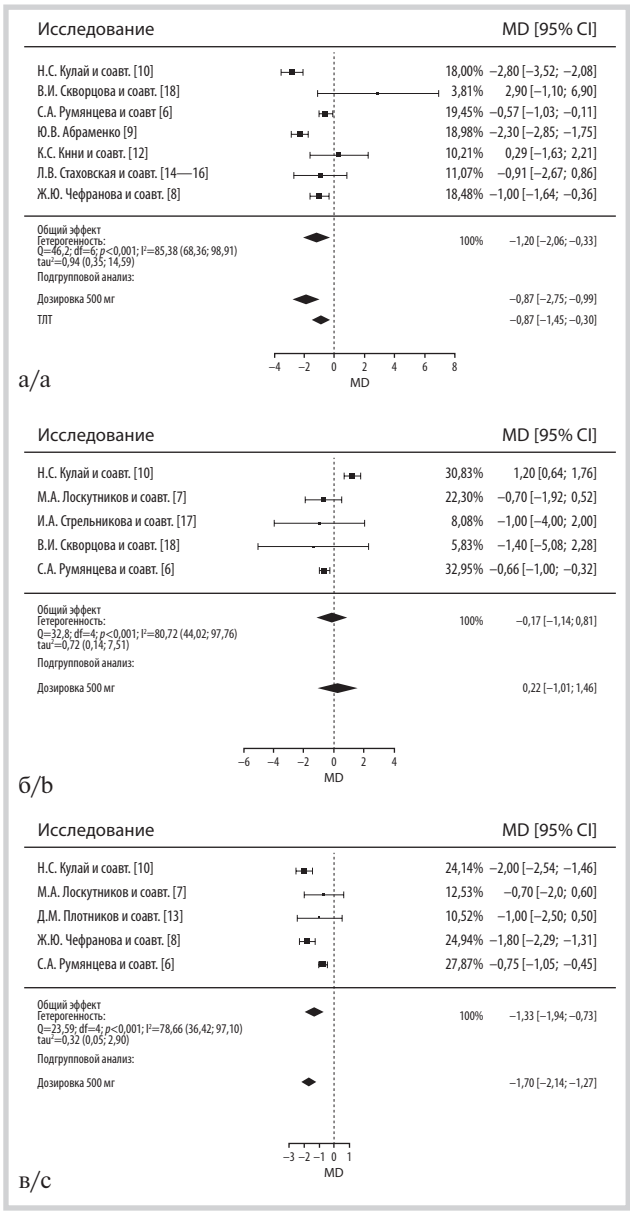

Рис. 3. **Оценка эффекта лечения по шкале NIHSS.**
а — на 7—10-е сутки госпитализации; б — на 14-е сутки; в — на 21—24-е сутки.

Fig. 3. **Evaluation of the treatment effect by NIHSS scores.**
a — on treatment days 7—10; b — on treatment day 14; c — on treatment days 21—24.

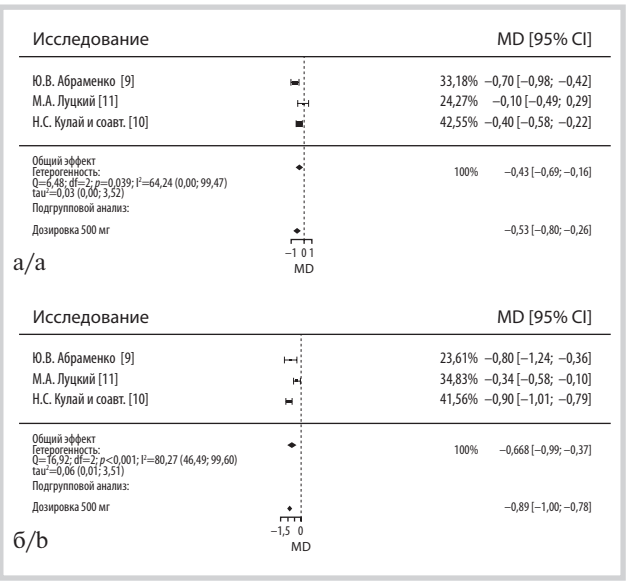

Рис. 4. **Оценка эффекта препарата по шкале мШР.**
а — на 5—7-е сутки; б— на 10—14-е сутки.

Fig. 4. **Evaluation of the treatment effect by the modified Rankin scale.**
a — on treatment days 5—7; b — on treatment days 10—14.

Обсуждение

По результатам синтеза доказательств получены данные, свидетельствующие о позитивном эффекте влияния Мексидола на течение ИИ у взрослых пациентов. Так, было установлено статистически значимое снижение значений по шкале NIHSS на 7—10-е и 21—24-е сутки. После устранения избыточной гетерогенности статистически значимый эффект был выявлен и на 10—14-е сутки. Результат анализа чувствительности не повлиял на результат на 21—24-е сутки наблюдения. Полученный результат подкрепляется данными анализа динамики по шкале мШР: на 5—7-е и 10—14-е сутки также имело место статистически значимое снижение ее значений по сравнению с группой сравнения. Время появления различий после 5—7-х суток говорит о накопительном эффекте Мексидола.

Для получения статистически значимых результатов во всех планируемых контрольных точках в условиях высокой гетерогенности необходим анализ большего количества исследований. С целью проведения подгруппового анализа по исходному значению шкалы NIHSS (меньше и больше 8 баллов) необходима более широкая количественная представленность исследований в подгруппах. Для проведения анализа по возрасту пациентов требуется большая его вариабельность между исследованиями. Получены косвенные данные о влиянии ТЛТ и дозировки препарата на динамику клинических проявлений ИИ. По данным подгруппового анализа выявлено, что сочетание препарата с ТЛТ позволяет достичь эффекта уже на 1-е сутки терапии. Также с помощью анализа подгрупп выявлена тенденция к дозозависимому эффекту: центральные тенденции эффекта подгруппы исследований, в которых пациенты получали Мексидол по 500 мг/сут, были сдвинуты в позитивную сторону по сравнению с эффектами в целом по всей выборке исследований.

Результаты многоуровневого метаанализа в целом подтверждают гипотезу о накоплении эффекта Мексидола. Об этом явно свидетельствует значимое влияние дня наблюдения. Также выявлена связь эффективности препарата и величины неврологического дефицита пациента. Так, при значениях по шкале NIHSS 5 баллов, соответствующих более легкой неврологической симптоматике, данная связь определяется менее явно, но по мере утяжеления клинической картины и повышения уровня оценки по шкале NIHSS сила этой связи возрастает, четко прослеживается эффективность Мексидола в отношении уменьшения выраженности неврологического дефицита. Зависимости эффекта применения Мексидола на значения обследования по шкале мШР от времени не выявлено: препарат показывает стабильный значимый эффект.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений, в частности существует весьма высокий риск систематиче-

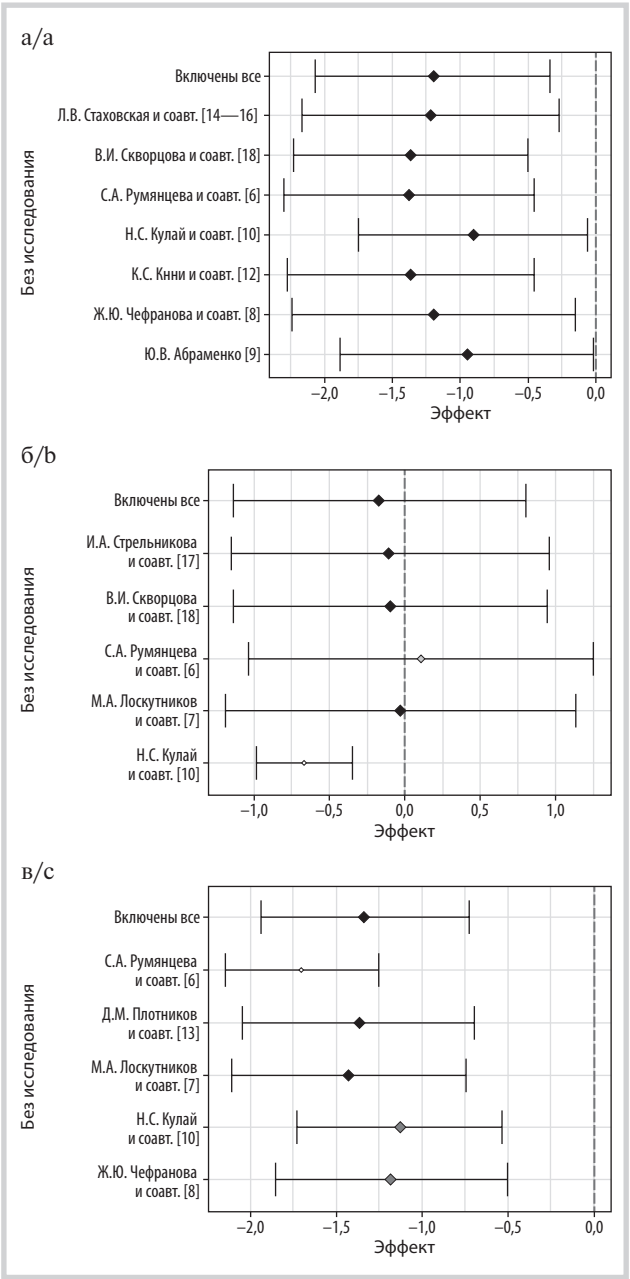

Рис. 5. **Результат анализа чувствительности, шкала NIHSS.**
а — на 7—10-е сутки; б — на 14-е сутки; в — на 21—24-е сутки.
Здесь и на **рис. 6**: цвет центральной точки отражает остаточную гетерогенность: ◆ — гетерогенность выше 75%; ◈ — гетерогенность от 60 до 75%; ◇ — гетерогенность от 40 до 60%; ◇ — гетерогенность менее 40%. Чем больше размер центральной точки, тем выше остаточная гетерогенность. В качестве референсного значения на первой строке представлен результат анализа со всеми включенными исследованиями.

Fig. 5. **Result of sensitivity analysis, NIHSS scale.**
a — on treatment days 7—10; b — on treatment day 14; c — on treatment days 21—24.
Here and in **fig. 6**: the color of the center point reflects the residual heterogeneity: ◆ — heterogeneity above 75%; ◈ — heterogeneity from 60 to 75%; ◇ — heterogeneity from 40 to 60%; ◇ — heterogeneity less than 40%. The larger the center point size, the higher the residual heterogeneity. As a reference value, the first line shows the result of the analysis with all included studies.

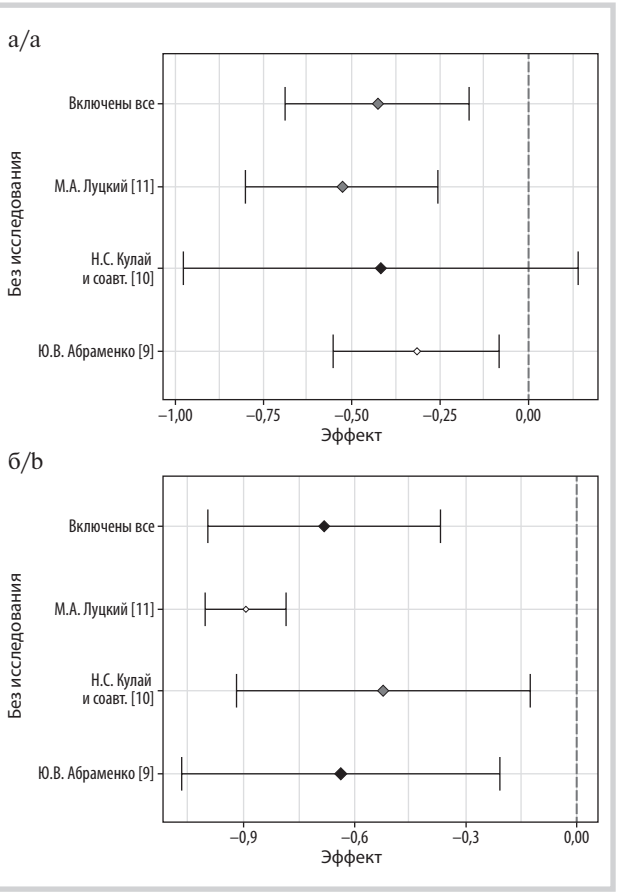

Рис. 6. **Результат анализа чувствительности, шкала мШР.**
а — на 5—7-е сут госпитализации; б — на 10—14-е сут госпитализации.

Fig. 6. **Result of sensitivity analysis, modified Rankin scale.**
a — on treatment days 5—7; b — on treatment days 10—14.

ской ошибки. Значительные методологическая и популяционная гетерогенности привели к увеличению гетерогенности статистической, потребовавшей применения не только модели со случайными эффектами, но и активного поиска и исключения (коррекции) ее источников. Ввиду отсутствия характеристик пациентов ряда исследований не удалось провести коррекцию по другим вмешивающимся переменным, например времени приема препарата пациентом. Также в некоторых случаях не удалось полноценно оценить методологическую гетерогенность, в частности в одном из исследований отсутствовала информация о пути введения препарата. Указанные ограничения привели к риску смещения оцениваемых результатов и появлению оценок, не характерных для накопленного медицинского опыта. Так, не получено статистически значимого эффекта ТЛТ. Получены лишь косвенные результаты, говорящие о том, что сочетание препарата с ТЛТ позволяет достичь терапевтического эффекта уже на 1-е сутки терапии. Возможно, это вызвано не только ограничениями настоящего исследования, но и тем, что эффективность ТЛТ не являлась предметом изучения данных исследований. Накопленная база сравнительных исследований по применению ТЛТ вместе с препаратом Мексидол требует большего их количества.

Заключение

По результатам синтеза доказательной базы был подтвержден позитивный эффект Мексидола в отношении выраженности неврологического дефицита у взрослых

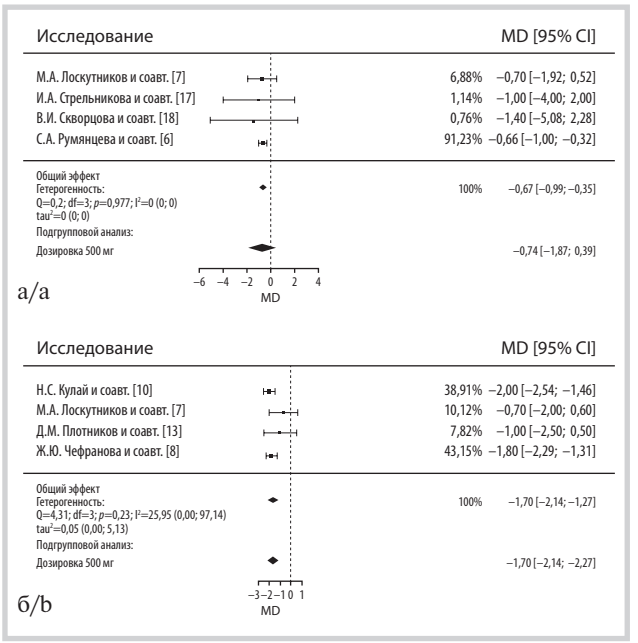

Рис. 7. **Оценка эффекта лечения по шкале NIHSS: результаты анализа чувствительности.**
а — на 14-е сутки; б — на 21—24-е сутки.

Fig. 7. **Treatment effect estimation by NIHSS scores, results of sensitivity analysis.**
a — on treatment days 7—10; b — on treatment days 21—24.

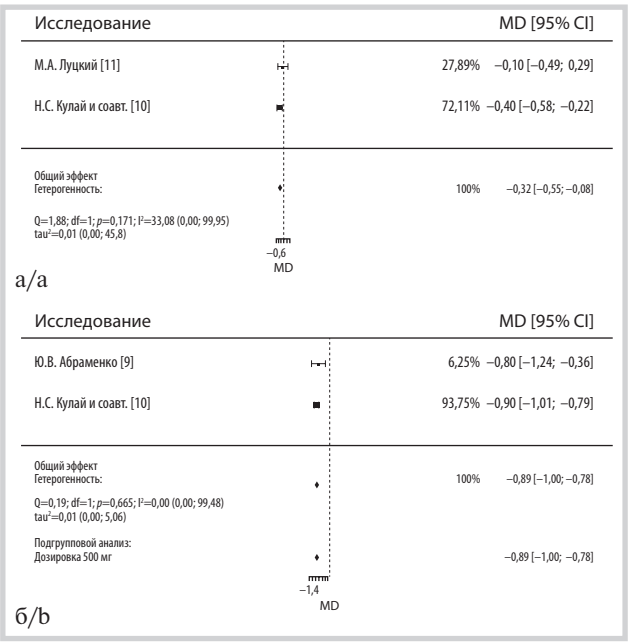

Рис. 8. **Оценка эффекта лечения по шкале мШР: результаты анализа чувствительности.**
а — на 5—7-е сутки; б — на 10—14-е сутки.

Fig. 8. **Treatment effect estimation by modified Ran kin scale, results of sensitivity analysis.**
a — on treatment days 5—7; b — on treatment days 10—14.

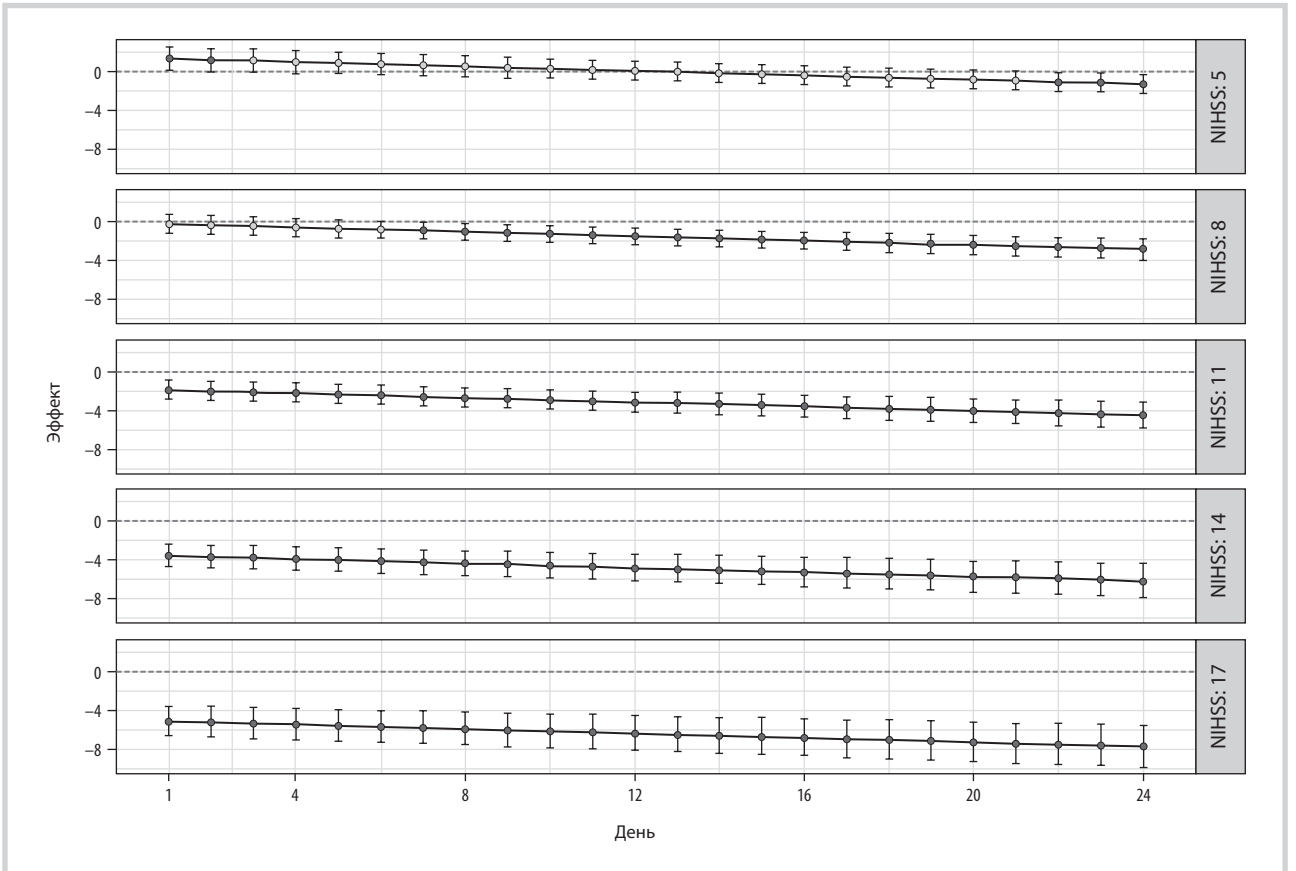

Рис. 9. **Результат трехуровневого метаанализа для обобщения динамики влияния Мексидола на значения по шкале NIHSS.**

Fig. 9. **The result of a three-level meta-analysis summarizing the dynamics of the effect of the treatment with «MEXIDOL» on the NIHSS scale.**

Таблица 5. **Параметры модели многоуровневого метаанализа для шкалы NIHSS**

Table 5. **Parameters of the multilevel meta-analysis model on the NIHSS scale**

Компонент	Коэффициент	95% ДИ–	95% ДИ+	*p*
Интерсепт	7,01	4,58	9,44	<0,001
День наблюдения	–0,11	–0,16	–0,07	<0,001
Дозировка препарата 500 мг/сут	–2,80	–4,50	–1,11	0,001
Среднее значение шкалы NIHSS в группе сравнения	–0,54	–0,71	–0,38	<0,001

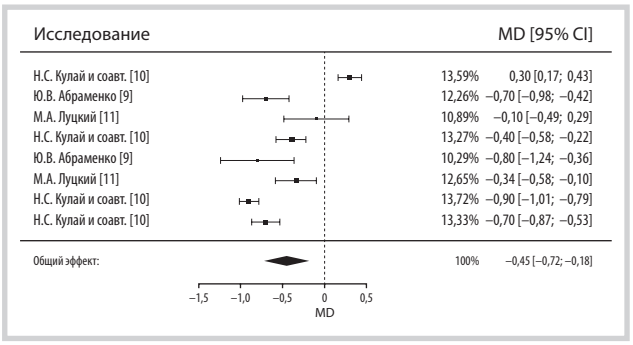

Рис. 10. **Результат трехуровневого метаанализа для обобщения влияния лечения на значения шкалы мШР.**

Fig. 10. **The result of a three level meta-analysis summarizing the effect of the treatment with «MEXIDOL» on the modified Rankin scale score.**

пациентов с ИИ. Было выявлено значимое влияние дозировки препарата: суточная доза в 500 мг представляется более эффективной, чем меньшая. Был показан накопительный эффект препарата: разница в значениях шкал NIHSS растет по мере увеличения времени наблюдения. Эффект влияния препарата на значения по шкале мШР является стабильным и мало зависящим от времени наблюдения. Эффект влияния Мексидола на показатели по шкале NIHSS тем более значим, чем больше исходная выраженность неврологического дефицита. Неоднородность дизайна исследований и характеристик пациентов привела к значительной статистической гетерогенности, в связи с чем представленные на момент написания обзора доказательства требуют дальнейшего изучения по мере появления новых данных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):I-LXII.
2. Aguiar De Sousa D, Wilkie A, Norrving B, et al. Delivery of acute ischaemic stroke treatments in the European region in 2019 and 2020. *Eur Stroke J*. 2023;8:618-628.
3. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. *Методические рекомендации по проведению метаанализа*. М.: ФГБУ «ЦЭККМП»; 2017.
Omelyanovsky VV, Avksentyeva MV, Sura MV, et al. *Guidelines for conducting meta-analysis*: FGBU «CECCMP»; 2017. (In Russ.).
4. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003583.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(56):1049-1054.
6. Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2009;3:8-12.
Rumyantseva SA, Evseev VN, Eliseev EV. Antioxidant therapy for acute ischemic stroke. *Atmosphere. Nervous diseases*. 2009;3:8-12. (In Russ.).
7. Лоскутников М.А., Домашенко М.А., Вакин Т.М. и др. Исследование эффективности и безопасности лекарственного препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с полушарным ишемическим инсультом в остром и раннем восстановительном периодах. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):22-26.
Loskutnikov MA, Domashenko MA, Vakin TM, et al. The trial of the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol forte 250 in acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(10):22-26. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012010122
8. 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 им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49-52.
Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49-52. (In Russ.).
9. Абраменко Ю.В. Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля при острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):68-75.
Abramenko YuV. Effect of mexidol on lipid-phospholipid profile changes in elderly patients with stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):68-75. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-68-75
10. Кулай Н.С., Ковальчук Е.Ю. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с гипербарической оксигенацией у больных в острейшем периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2018;118(3-2):69-72.
Kulai NS, Kovalchuk EYu. Assessment of the efficacy of mexidol in the combination with hyperbaric oxygen in acute ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(3-2):69-72. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20181183269-72
11. Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. Спецвыпуски. 2010;110(4-2):57-59.
Lutskiĭ MA. An analysis of mexidol efficacy in the complex treatment of patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(4-2):57-59. (In Russ.).
12. Кнни К.С. Демин Т.В., Адеева Л.Б. Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(3):86-90.
Knni KS, Dyomin TV, Adeeva LB. Effect of mexidol on the efficiency of intravenous thrombolytic therapy for ischemic stroke during the therapeutic window. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):86-90. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-3-86-90
13. Плотников Д.М., Штегмайер М.Н., Алиев О.И. Оценка реологических показателей крови у пациентов с острым ишемическим инсультом при применении препарата мексидол. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(3-2):76-82.

Plotnikov DM, Stegmeier MN, Aliev OI. Evaluation of blood rheology by patients with acute ischemic stroke with Mexidol administration. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(3-2):76-82. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201911903276

14. Стаховская Л.В., Мхитарян Э.А., Ткачева О.Н. и др. Эффективность и безопасность Мексидола у пациентов разных возрастных групп в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (результаты субанализа рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(8-2):49-57.
Stakhovskaya LV, Mkhitaryan EA, Tkacheva ON, et al. Efficacy and safety of mexidol across age groups in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (results of additional sub-analysis of a randomized double blind multicenter placebo-controlled study, in parallel groups trial EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(8-2):49-57. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012008249

15. Стаховская Л.В., Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р. и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(3-2):55-65.
Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55-65. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171173255-65

16. Стаховская Л.В., Тютюмова Е.А., Федин А.И. Современные подходы к нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(8-2):75-80.
Stakhovskaya LV, Tyutyumova EA, Fedin AI. Modern approaches to neuroprotective treatment of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(8-2):75-80. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171178275-80

17. Стрельникова И.А., Светкина А.А., Андрофагина О.В. Эффективность и безопасность препарата Мексидол Форте 250 в рамках длительной последовательной терапии у больных с ишемическим инсультом в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(3-2):54-58.
Strel'nikova IA, Svetkina AA, Androfagina OV. The efficacy and safety of Mexidol Forte 250 as part of long-term sequential therapy in patients with carotid stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(3-2):54-58. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro202012003254

18. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Нарциссов Я.Р. и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт*. 2006;18:47-54.
Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsyssov YaR, et al. The randomized double-blind placebo-controlled study of efficacy and safety of mexidol in the complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Insult*. 2006;18:47-54. (In Russ.).

Поступила 17.11.2023
Received 17.11.2023
Принята к печати 17.11.2023
Accepted 17.11.2023