

Для кореспонденції: Московко Сергій Петрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нервових хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; факс: +38(0432)661393; e-mail: spmoskovko@gmail.com; контактний тел.: +38(050)3138464

For correspondence: Sergiy Moskovko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Pirogov st., 56, Vinnytsya, 21018, Ukraine; fax: +38(0432)661393; e-mail: spmoskovko@gmail.com; phone: +38(050)3138464

УДК

DOI:

Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. і співавт.¹

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Остаточна оцінка результатів дослідження СТІКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном)

Резюме. Ішемічний інсульт залишається актуальною проблемою сьогодення. Його патогенез складається з послідовного каскаду реакцій у мозку, які, на додаток до ішемії, відповідальні за подальше пошкодження мозкової тканини й уповільнюють розвиток компенсаторних і регенеративних механізмів. Спроби перервати патологічний каскад тривають декілька десятиліть. Першою перспективною молекулою, що продемонструвала в доклінічних дослідженнях потенціал скавенджера (прибиральника, поглинача) надлишкових агресивних перекисів, стала МСІ-186, яка застосовується в клінічній практиці під назвою едаравон. Метою дослідження, результати якого наведені в даній роботі, було встановлення клінічних ефектів застосування едаравону (Ксаврон) як супутньої терапії гострого періоду ішемічного інсульту (СТІКс) у режимі реальної клінічної практики.

Ключові слова: ішемічний інсульт; кисневі радикали; лікування; едаравон

Актуальність

¹ Повний список авторів дослідження наведений наприкінці статті.

Ішемічний інсульт має складний патогенез, що складається з послідовного каскаду реакцій у мозку, які, на додаток до ішемії, відповідальні за подальше пошкодження мозкової тканини й уповільнюють розвиток компенсаторних і регенеративних механізмів. Одним з ключових патологічних механізмів, спровокованих ішемією тканин, є експоненціальний спалах виробництва агресивних кисневих радикалів, що відіграють самостійну роль у розвитку некрозу й апоптозу нейрональних структур. Каскад патологічних реакцій не тільки чинить пряму пошкоджуючу дію на клітинні мембрани й органели (мітохондрії, комплекс Гольджі, ядро тощо), але й формує вторинні ефекти за рахунок ураження ендотелію капілярів — збільшення проникності судинної стінки, драматичне зростання тканинного набряку й поглиблення ішемії.

Ці процеси достатньо вивчені, і численні спроби якимсь чином переривати патологічний каскад тривають декілька десятиліть. Першою перспективною молекулою, яка продемонструвала в доклінічних дослідженнях потенціал скавенджера (прибиральника, поглинача) надлишкових агресивних перекисів, стала MCI-186, що під назвою «едаравон» увійшла у 2001 році в клінічну практику, в основному в ситуації ішемічного інсульту й травматичного ушкодження мозку. Згодом препарат був схвалений FDA для лікування хвороби моторного нейрона.

Позитивні клінічні ефекти едаравону були підтверджені в численних спостережних і рандомізованих дослідженнях, і він отримав поширення в Японії, Китаї, Індії та низці країн Сходу, увійшовши в національні клінічні настанови й стандарти (рівень доказовості B), але повільно набуває визнання в європейській і американській неврологічній практиці.

Метою даного дослідження є встановлення клінічних ефектів застосування едаравону (Ксаврон) як супутньої терапії гострого періоду ішемічного інсульту (СТІКс) у режимі реальної клінічної практики.

Матеріали та методи

Дослідження було заплановане як мультицентрове, із залученням досвідчених інсультних центрів на добровільній основі. Був розроблений і оприлюднений [1, 4] протокол дослідження, положення якого прийняті виконавцями. Протокол максимально враховував повсякденну практику лікарів-неврологів, і його положення ґрунтувались на клінічних оцінках перебігу й наслідків інсульту, як безпосередніх, так і віддалених. Це особливий момент: уперше у вітчизняній практиці застосована оцінка функціонального стану пацієнтів за шкалою mRS (модифікована шкала Ренкіна) на 90-й день від початку захворювання. Цей інструмент, як кінцева точка оцінки результату будь-якого типу лікування, є загально визнаним у світовій інсультній практиці: як так званий shift-аналіз (порівняння зміщення розподілу результату за 6 балами шкали функціональних можливостей пацієнтів при порівнянні моменту виписки зі стаціонару і часової точки 90-го дня від початку

симптомів інсульту) [2], так і визначення відсотка хворих, у яких оцінка за mRS за тримісячний період змінилась на 1 бал або більше.

Останній показник набуває все більше прихильності в дослідженнях з оцінки впливу тих чи інших втручань у гострому періоді хвороби: безпосередній результат може й не бути надто очевидним (7–9 днів стаціонарного спостереження), але більш стрімке відновлення в 3-місячний період може свідчити про збереження потенціалу важливих репаративних механізмів — те, що зазвичай вкладається в поняття нейропротекції або цитопротекції.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводилось незалежною групою фахівців (м. Львів), без втручання співавторів дослідження. Матеріал обраховувався стандартними статистичними методами з перевіркою за необхідними критеріями, включно з критеріями однорідності.

Методологія застосування Ксаврону як супутньої терапії гострого періоду ішемічного інсульту була стандартною — як прописано в затвердженій інструкції до препарату: внутрішньовенне введення по 30 мг препарату двічі на добу. Початок введення — протягом першої доби від надходження пацієнта в інсультне відділення. Тривалість введення (інструкція рекомендує тривалість 10–14 діб) обмежувалась часом перебування у відділенні й моментом виписки, коли, на думку лікуючого лікаря, настав момент достатньої клінічної стабілізації і був можливий перехід до ранньої реабілітації. Тривалість введення в середньому становила 7–9 діб.

Результати

Усього було отримано 1000 анкет оцінки й спостереження за пацієнтами: 570 випадків з використанням Ксаврону в курсі лікування і 430 випадків зі стандартною, конвекційною терапією (контрольна група).

У табл. 1 подано порівняння за основними клініко-демографічними параметрами двох груп дослідження. Необхідно звернути увагу, що, попри відсутність формальних вимог у протоколі дослідження щодо принципів рандомізації пацієнтів (віднесення їх у дослідну групу чи групу контролю), базові клініко-демографічні параметри в обох групах дуже близькі.

У групі активного лікування був дещо більший відсоток чоловіків і середній вік пацієнтів був незначно меншим. Розподіл за часом надходження до лікарні дуже близький, хоча в дослідній групі 59,7 % надійшли в межах до 6 годин, у той час як у контрольній — 46,9 % ($p < 0,001$).

Натомість кількість хворих, госпіталізованих після 24 годин від початку симптомів, була відносно вищою в контрольній групі (14,7 % проти 6,9 %; $p < 0,001$).

Рівень свідомості при надходженні в лікарню є важливим показником тяжкості ураження мозку (розмір ураження, локалізація, набрякова реакція тканини всередині черепа тощо). Частка пролікованих пацієнтів, які мали ясну свідомість, була абсолютно однаковою в обох групах. Але більш пізнє надходження до лікарні частини пацієнтів контрольної групи позначилося на тому, що більша частка хворих у ній мала оцінку рівня свідомості «кома» (5,6 % проти 2,8 %; $p = 0,0256$). Незважаючи на це, усереднена оцінка стану свідомості за шкалою коми Глазго (ШКГ) практично ідентична.

Найважливішим показником коректності порівняння груп є розподіл пацієнтів за тяжкістю інсульту (за оцінкою шкали NIHSS). У контрольній групі було вірогідно більше пацієнтів з легким інсультом при надходженні (21,6 % проти 15,8 %; $p = 0,02$). А в дослідній групі було дещо більше випадків тяжкого інсульту (14,9 % проти 12 %; $p = 0,186$). У результаті усереднений показник демонструє, що група активного лікування характеризується більш тяжким ушкодженням, ніж контрольна ($11,67 \pm 0,26$ проти $10,93 \pm 0,29$; $p < 0,0000$).

Цей результат треба мати на увазі при інтерпретації кінцевих даних дослідження: дослідну групу в цілому становили більш тяжкі хворі.

Рутинна клінічна практика передбачає і проведення при сприятливих обставинах тромболітичної терапії. Частка таких хворих була невисокою в обох групах (4,4 % в основній і 6,98 % у контрольній), але показники відбивають реальну ситуацію у вітчизняній інсультній допомозі і, більше того, підтверджують, що участь у дослідженні брали найбільш кваліфіковані центри й фахівці.

Не менш важливим для інтерпретації результатів є клінічний показник розподілу пацієнтів за локалізацією інсульту й наявністю афазії як одного з найбільш інвалідизуючих симптомів. Табл. 1 демонструє ідентичність такого розподілу в обох групах. На додаток до цього середній ліжко-день був однаковим, а його невелике стандартне відхилення підтверджує рівномірність лікувальних стратегій у центрах — учасниках дослідження.

У табл. 2 наведені основні результати — показники перебігу стаціонарного періоду лікування й кінцеві дані щодо оцінки функціонального стану пацієнтів при виписці й на 90-й день від початку хвороби.

Згідно з прийнятим протоколом розглядалися певні параметри перебігу інсульту під час госпіталізації, які, на наш погляд, є важливими, у тому числі з точки зору прогнозування наслідків.

Зазвичай у більшості пацієнтів порушена свідомість відновлюється протягом перших 3–5 діб. Одночасно можна спостерігати певне покращання неврологічного дефіциту. Але один з варіантів негативного перебігу найгострішої фази інсульту — тимчасове погіршення стану свідомості й поглиблення неврологічного дефіциту, що зумовлено передусім розвитком набряку мозку. Ця реакція передбачувана, але вона призводить до додаткового зниження тканинного кровотоку,

особливо в зонах ішемічної гіпоперфузії. Загалом частка пацієнтів, у яких спостерігався позитивний сценарій перебігу в перші 3–5 діб, становила в групі із супутнім лікуванням (Ксаврон) 86,5 %, що вірогідно вище, ніж у пацієнтів групи контролю — 57 % ($p < 0,001$). Це може свідчити про вірогідний протективний ефект відносно розвитку набряку мозку при застосуванні досліджуваного препарату.

У пацієнтів, у яких спостерігалось погіршення свідомості й неврологічного дефіциту (37 осіб (8,6 %) у групі контролю і 31 особа (5,4 %) в основній групі; $p = 0,049$), у середньому такі прояви припадали на 3-тю добу спостереження — $3,00 \pm 0,06$ у групі активного лікування і $3,07 \pm 0,09$ у контрольній групі ($p = 0,55$). Така близькість показників в обох групах підкреслює закономірність феномена, а не його випадковий характер.

Погіршення стану свідомості в групі лікування досягало рівня $9,74 \pm 0,14$ бала (при вихідному рівні $13,46 \pm 0,09$ бала) і $10,63 \pm 0,19$ бала — в контрольній (при вихідному рівні при надходженні $13,51 \pm 0,11$ бала), $p < 0,001$. Більш глибоке погіршення стану свідомості в групі додаткового лікування можна пояснити вірогідно тяжчим у середньому початковим неврологічним дефіцитом у цих хворих (табл. 1).

Але тривалість такого погіршення стану була вірогідно меншою в групі лікування порівняно з контролем ($2,83 \pm 0,16$ доби проти $3,67 \pm 0,12$ доби; $p < 0,001$). Цей ефект, вірогідно пов'язаний з уведенням додаткового препарату, підтверджується порівнянням часу клінічної стабілізації (доба), що визначався на думку лікуючого лікаря: $3,89 \pm 0,14$ у групі активного лікування проти $5,33 \pm 0,18$; $p < 0,001$.

Паралельна оцінка феномену тимчасового погіршення стану в межах 2–5 діб за оцінками шкали NIHSS — 33 пацієнти (7,7 %) у групі контролю і 27 пацієнтів (4,7 %) (при порівнянні за критерієм хі-квадрат, $p = 0,053$) — продемонструвала таку ж тенденцію: погіршення дефіциту сягало середньої оцінки $16,38 \pm 0,34$ бала (при початковій середній оцінці в основній групі $11,67 \pm 0,26$ бала) і $17,91 \pm 0,42$ бала (початкова оцінка в контрольній групі $10,93 \pm 0,29$ бала). Глибина погіршення була вірогідно більшою в пацієнтів контрольної групи ($p = 0,01$). Але більш наочним показником стала тривалість такого погіршення дефіциту — $3,41 \pm 0,16$ доби при додатковому лікуванні проти $4,78 \pm 0,17$ доби в групі стандартного ведення пацієнтів. Різниця вірогідна ($p < 0,001$) і свідчить про спроможність досліджуваної методики лікування скорочувати тривалість тимчасового погіршення стану й сприяти швидшому відновленню функцій загалом.

Таблиця 1. Основні клініко-демографічні показники у двох групах дослідження

Параметр	Основна група	Контрольна група
Загальна кількість оцінених випадків	570	430
Чоловіків/жінок, %	53,51/45,79	46,74/51,40
Середній вік, $M \pm m$	$66,36 \pm 0,47$	$67,18 \pm 0,58$
Минуло часу від моменту появи симптомів до надходження до лікарні, %:		
— 0–4,5 години	48,8	40,5
— 4,5–6 годин	10,9	6,4
— 6–12 годин	17,8	19,9
— 12–24 години	15,5	18,4
— після 24 годин	6,9	14,7
Рівень свідомості при надходженні, %:		
— ясна свідомість (15 балів за ШКГ)	47,7	47,7
— оглушення (13–14 балів за ШКГ)	28,4	32,3
— сопор (9–12 балів за ШКГ)	21,1	14,4
— кома (< 9 балів за ШКГ)	2,8	5,6
Сума балів за ШКГ при надходженні, $M \pm m$	$13,46 \pm 0,09$	$13,51 \pm 0,11$
Оцінка тяжкості неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, %:		
— легкий інсульт (1–5 балів)	15,8	21,6
— помірна тяжкість (6–12 балів)	44,6	41,3
— середня тяжкість (13–18 балів)	24,7	25,1
— тяжкий інсульт (> 18 балів)	14,9	12,0
Сума балів за NIHSS при надходженні, $M \pm m$	$11,67 \pm 0,26$	$10,93 \pm 0,29$
Проведено процедур реканалізації (тромболізис), n (%)	25 (4,4)	30 (6,98)
Наявна афазія, n (%)	212 (37,2)	151 (35,1)

Локалізація ураження, n (%):		
— права півкуля	215 (38)	176 (41,9)
— ліва півкуля	253 (46,7)	169 (40,2)
— вертебробазиллярний басейн	98 (17,3)	75 (17,9)
Ліжко-день, M ± m	9,69 ± 0,19	9,68 ± 0,21

Два важливих клінічних показники характеризують перебіг гострого періоду інсульту: різноманітні соматичні ускладнення — від інфекційної патології легеневої і сечовидільної систем до серцево-судинних порушень, декомпенсації діабету, трофічних ушкоджень шкіри тощо, і геморагічна трансформація (доведена як за клінічними ознаками, так і при нейровізуалізації, а в окремих випадках — при постмортальному морфологічному дослідженні).

Сукупність соматичних ускладнень перебігу захворювання виявилась вірогідно нижчою — майже вдвічі в групі прийому Ксаврону: 47 пацієнтів (8,42 %) проти 63 (17,12 %); $p < 0,001$. Гіпотетичні механізми, через які реалізується такий ефект, невідомі, але можна припустити, що за рахунок зменшення спалаху агресивних перекисних радикалів нівелюється системна реакція організму на мозкову катастрофу, а отже, зменшується ризик декомпенсації функцій відповідних органів і систем.

Значно складніше пояснити феномен зменшення частоти геморагічних трансформацій на тлі прийому Ксаврону. Він відзначений і в інших дослідженнях як у пацієнтів з конвенційним веденням, так і в умовах застосування тромболізу й механічної тромбекстракції. У нашому випадку в основній групі відмічена більше ніж двократна редукція частоти геморагічної трансформації (9 випадків (1,84 %) порівняно з 22 випадками (5,67 %) у контрольній групі пацієнтів; $p = 0,0012$).

Отже, щодо абсолютної більшості показників, які характеризують перебіг гострого періоду інсульту, виявляється позитивний вплив супутньої терапії Ксавроном. Його можна сприймати як помірний, не радикальний, але за відсутності можливості виконати такі методи лікування, ефективність яких доведена, як тромболітична терапія чи механічне видалення тромбу при ураженні великої судини (зазвичай при часових обмеженнях або обмеженні доступу до ендovasкулярних втручань), будь-який підхід, що зменшує негативні впливи складних каскадних механізмів інсульту на наслідки, кінцевий результат, слід вважати доцільним.

Таблиця 2. Основні показники перебігу захворювання й клінічних результатів лікування у двох групах хворих з ішемічним інсультом

Показники		Основна група (n = 570)	Контрольна група (n = 430)	Вірогідність різниці (p)
Покращання рівня свідомості/неврологічного дефіциту в перші 2–5 діб, %		86,5	57,0	< 0,001
Погіршення стану свідомості в період 2–5 діб, M ± m	Доба	3,00 ± 0,06	3,07 ± 0,09	0,55
	До рівня за ШКГ (балів)	9,74 ± 0,14	10,63 ± 0,19	0,001
	Тривалість погіршення (діб)	2,83 ± 0,16	3,67 ± 0,12	0,001
Погіршення дефіциту за NIHSS, M ± m	До рівня (балів)	16,38 ± 0,34	17,91 ± 0,42	0,01
	Тривалість (діб)	3,41 ± 0,16	4,78 ± 0,17	0,001
Клінічна стабілізація пацієнта (доба), M ± m		3,89 ± 0,14	5,33 ± 0,18	0,001
Соматичні ускладнення перебігу, n (%)		47 (8,42)	63 (17,12)	< 0,001
Геморагічна трансформація (доведена), n (%)		9 (1,84)	22 (5,67)	0,0012
Наслідок лікування, %:				
— виписаний з покращанням		93,7	81	< 0,001
— виписаний без змін		5,4	17	< 0,001
— помер у лікарні		0,7	2	0,0713
Можуть пройти 10 м самостійно, %		64,3	62,1	0,4853
Оцінка при виписці, M ± m	NIHSS	6,34 ± 0,22	7,46 ± 0,27	0,001
	mRS	2,66 ± 0,06	2,77 ± 0,22	0,62
	Індекс Бартел	78,82 ± 1,05	69,22 ± 1,12	0,001
mRs на 90-й день, M ± m		1,87 ± 1,36	2,56 ± 1,49	0,01

Як указувалось вище, оцінка кінцевого результату й наслідків інсульту проводилась у два моменти часу — при виписці пацієнтів зі стаціонару й через 3 місяці від початку симптомів.

Перша оцінка, прийнята у вітчизняній практиці, може вважатись доволі суб'єктивною: при виписці лікар визначає, чи була позитивною динаміка протягом часу лікування і чи пацієнт може переходити до іншого етапу — реабілітації. У разі відсутності ознак позитивної динаміки, при стійкому стані дефіциту робиться висновок «виписаний без змін», хоча це не означає можливості подальшого покращання стану.

В основній групі дослідження 93,7 % пацієнтів виписані з покращанням стану. У контрольній групі такий висновок зроблено для 81 % пацієнтів (вірогідність різниці $p < 0,001$). Вердикт «без змін» винесено в першій групі в 5,4 % випадків, у той час як серед пацієнтів групи контролю ця частка була майже втричі вищою — 17 % ($p < 0,001$). Смертність під час госпіталізації в основній групі становила 0,7 %, а в контрольній — 2 % (різниця статистично невірогідна: $p = 0,0713$). Такий результат слід розглядати як наявність позитивної тенденції.

Безумовно, такий показник загальної оцінки якості надання стаціонарної допомоги при інсульті, як «можливість пройти 10 метрів самостійно» (взятий з переліку оцінки якості європейського реєстру RES-Q), не може розглядатись як універсальна кількісна характеристика функціонального стану хворого на момент виписки. Він скоріше характеризує загальний рівень надання допомоги в центрах, що брали участь у дослідженні. І в основній групі (64,3 %), і в групі контролю (62,1 %) частка таких пацієнтів була однаковою і доволі високою. Загалом це дуже непоганий результат. Слід також мати на увазі, що за 9 (у середньому) днів лікування не варто очікувати суттєвого відновлення функції при практично будь-якому втручанні.

Це підтверджує і однакова усереднена оцінка загального функціонального стану пацієнтів за mRS: у контрольній групі при виписці вона становила $2,77 \pm 0,22$ бала і була дещо нижчою в основній групі дослідження — $2,66 \pm 0,06$ бала ($p = 0,62$). Цим лише підтверджується загальна позитивна тенденція до відновлення в усій когорті з 1000 хворих.

Хоча за оцінкою індексу Бартел, що є більш композитною щодо функціональних спроможностей пацієнтів і точніше описує їх можливості, середньогруповий вимір був вірогідно вищим у групі активного лікування: $78,82 \pm 1,05$ бала проти $69,22 \pm 1,12$ бала; $p < 0,001$. На нашу думку, це доволі показово й логічно відповідає сукупності всіх тих позитивних клінічних тенденцій, що описані вище для характеристики перебігу стаціонарного періоду лікування й спостереження.

На додаток і для пояснення такого результату наведемо фінальну оцінку неврологічного дефіциту в пацієнтів на момент виписки за шкалою NIHSS, за якою пацієнти оцінювались при надходженні до інсультних підрозділів. У середньому в основній групі бал оцінки ($6,34 \pm 0,22$) знизився більше, ніж у контрольній групі ($7,46 \pm 0,27$; $p < 0,001$). І це при тому, що при надходженні в основній групі, як зазначалось вище (табл. 1), тяжкість інсульту була більшою, ніж у контрольній. Така

динаміка не може бути випадковою і при всіх інших рівноцінних показниках, на наш погляд, відображає вплив додаткового лікування препаратом Ксаврон.

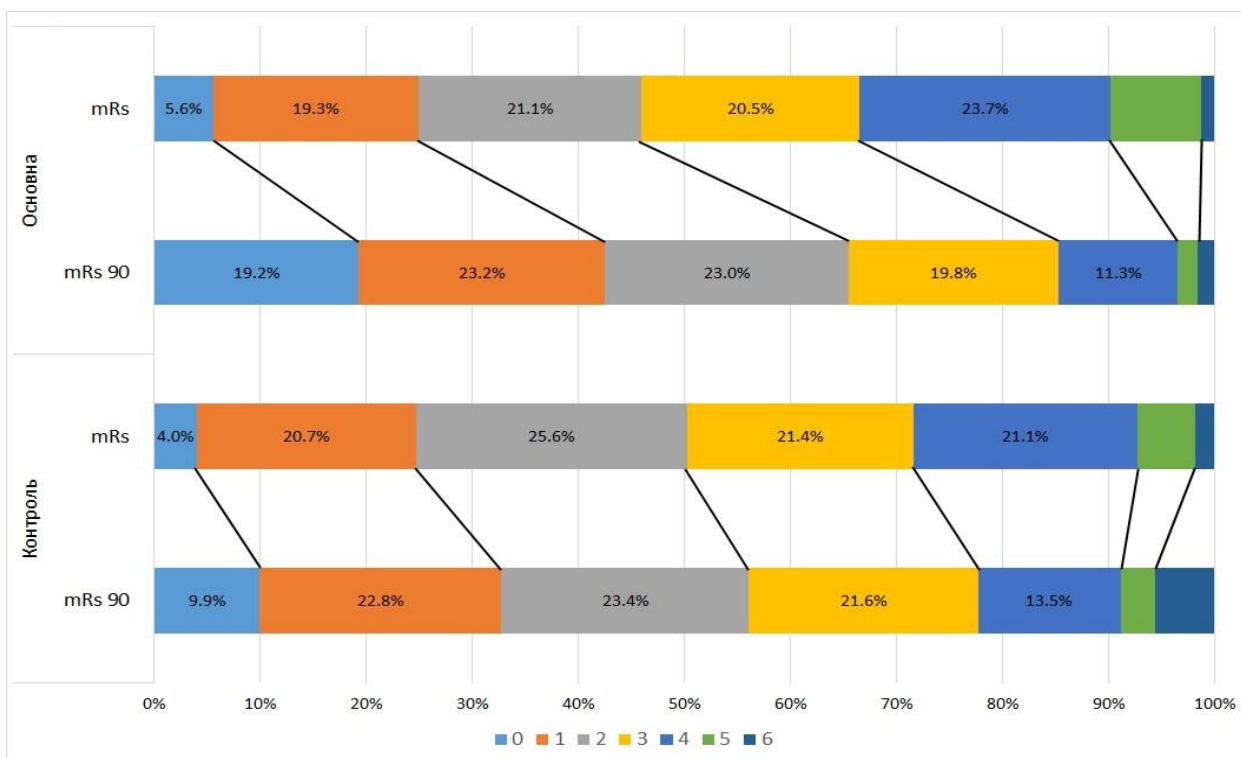


Рисунок 1. Розподіл оцінок за mRS в основній і контрольній групах пацієнтів: при виписці зі стаціонару і на 90-й день від початку хвороби

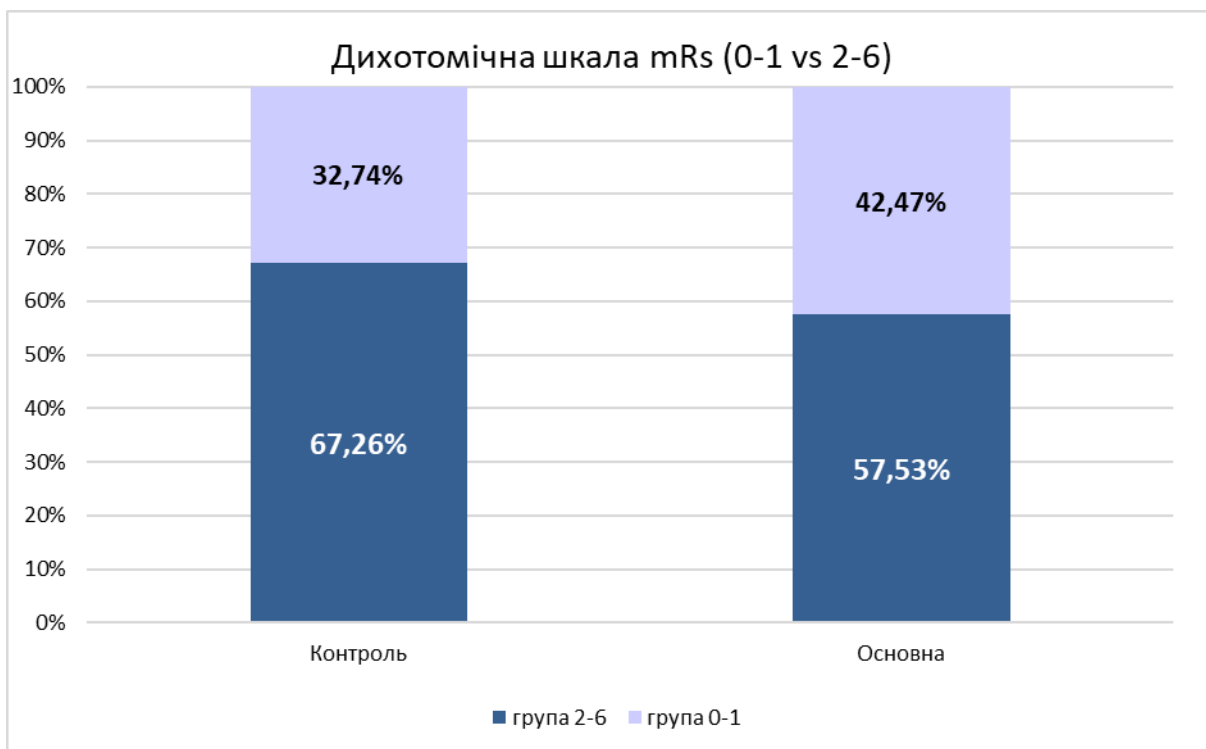


Рисунок 2. Пропорції мінімального неврологічного дефіциту й середнього і тяжкого наслідку інсульту, оцінені на 90-й день захворювання у двох групах дослідження

Але момент виписки не може вважатись закінченням процесу відновлення, тому у світі прийнято оцінювати результати пізніше, у термін 3 місяці після початку захворювання, коли повноцінно реалізується потенціал нейровідновлення: збережені в гострому періоді ділянки мозку, передусім пенумбри, що на момент перших 10–21 дня ще знаходяться в стані діашизу, поступово включаються в роботу ансамблю мозкових функцій. У нашому дослідженні первинною кінцевою точкою теж обрано результат відновлення, оцінений на 90-й день захворювання за шкалою mRS. Зазвичай таку оцінку порівняно з вихідними даними (оцінка за mRS при виписці пацієнтів) проводять у графічній формі — порівнюють розподіл пацієнтів за балами шкали від 0 (немає симптомів взагалі) до 6 балів (смерть пацієнта). На рис. 1 продемонстровано порівняння такого розподілу у двох моментах часу в основній і контрольній групах.

Найбільша динаміка при порівнянні між контрольною та основною групами спостерігається в 0-му рівні шкали mRS. Однак у цілому за шкалою mRS за результатами shift-аналізу з використанням тесту Кохрана — Мантеля — Хензеля не було виявлено вірогідної різниці між контрольною та основною групами ($p = 0,91$), а загальне співвідношення шансів становило 1,01 (ДІ = 0,84–1,22). При цьому порівняння між контрольною та основною групами за рівнями за результатами обчислення χ^2 -квдрата Пірсона також не виявило вірогідної різниці за жодним рівнем mRS. Тому для подальшого аналізу шкалу mRS було поділено на два рівні — 0–1 (повне одужання) і 2–6 (наявність неврологічних розладів різного ступеня). І аналіз проводився за цими рівнями [2].

Якщо на момент виписки частка хворих, які мали значну позитивну динаміку й можуть бути віднесені до категорії «практично здорові» (оцінка 0–1 бал), була очевидно однаковою (24,7 % у контролі та 24,9 % в основній групі), то на 90-й день ця частка змінилась на користь основної групи (32,7 % у контролі і 42,4 % в основній групі, $p = 0,0018$).

Такий же результат був і при оцінці сукупності часток, оцінених у межах 0–2 бали (включно з особами з мінімальним неврологічним дефіцитом, що дозволяє їм виконувати основні побутові функції і самообслуговування, бути самостійними, не потребувати особливого догляду й асистування): через 90 днів частка хворих з таким діапазоном у контрольній групі становила 56,1 %, а в групі активного лікування — 65,4 % ($p = 0,0029$).

Наочно співвідношення кількості хворих з повним відновленням і середньою і тяжкою інвалідизацією, що залишається на 90-й день від розвитку інсульту, показано на рис. 2.

За результатами тесту Кохрана — Мантеля — Хензеля було виявлено вірогідність різниці між контрольною та основною групами ($p = 0,024$), а загальне співвідношення шансів становило 1,26

(ДІ = 1,03– 1,53). Також встановлено вірогідність різниці за дихотомічною шкалою mRS на 90-й день між контрольною та основною групами за результатами обрахунку χ^2 -квдрата Пірсона ($p = 0,002$).

Для визначення можливого впливу на результат лікування початкових значень шкали NIHSS було проведено shift-аналіз з розподілом шкали NIHSS на групи тяжкості при надходженні — 0–5 (легка), 6–12 (середня) і 13–25 (тяжка).

За результатами тесту Кохрана — Мантеля — Хензеля було виявлено вірогідність різниці між контрольною та основною групами ($p < 0,001$), а загальне співвідношення шансів становило 1,93 (ДІ = 1,42–2,62). При цьому за результатами тесту Бреслоу — Дея встановлено гомогенність співвідношення шансів за групами тяжкості ($p = 0,85$), а отже, зміни є незалежними від ступеня тяжкості за шкалою NIHSS. Зведені дані за кожним ступенем тяжкості за NIHSS наведені в табл. 3, різниця відображена графічно на рис. 3.

Таблиця 3. Зведені дані щодо шансів одужання (оцінка за mRS на 90-й день 0–1) і тяжкості інсульту (оцінка NIHSS) при надходженні до лікарні

Ступінь тяжкості за NIHSS	Частка одужання за шкалою mRS (0–1), %		Різниця, %	OR	95% ДІ	p
	Контрольна	Основна				
NIHSS 0–5 (легкий)	64,37	79,31	14,94	2,12	1,08–4,17	0,043
NIHSS 6–12 (середній)	33,13	49,80	16,67	2	1,32–3,03	0,001
NIHSS 13–25 (тяжкий)	12,50	19,34	6,84	1,68	0,92–3,06	0,12

Примітки: OR — співвідношення шансів; p — точне значення за результатами обрахунку χ^2 -квдрата Пірсона.

У додаткових матеріалах до цього фінального звіту наведені зведені таблиці аналізу відношення mRS на 90-й день захворювання при порівнянні не тільки між групами (за U-критерієм Манна — Уїтні, п. 2; $p < 0,001$), але й за деякими іншими факторами можливого впливу на результат, а саме — за статтю й тяжкістю інсульту, оціненою на момент надходження до лікарні.

В основній групі різниця досягнутого результату між чоловіками й жінками виявляється вірогідною (U-критерій, $p = 0,006$, п. 3) на користь кращого відновлення в чоловіків, але в

контрольній групі такий ефект відсутній, хоча при порівнянні з відповідною статтю основної групи обидві статі вірогідно демонструють менший потенціал відновлення.

Як вказувалось вище (табл. 3, рис. 3), за тестом Кохрана — Мантеля — Хензеля є чітка різниця у відношеннях шансів на краще відновлення між групами на користь дії досліджуваного препарату для хворих з легким і середнім за тяжкістю інсультом, а також спостерігається односпрямована тенденція для пацієнтів з тяжким інсультом, хоч і не підтверджена статистично. При використанні іншого критерію — Краскела — Уолліса й апостеріорного тесту Дана (п. 4 додаткових матеріалів) підтверджується різниця між темпами відновлення в пацієнтів з різною тяжкістю інсульту, і можна помітити, що в усіх підгрупах тяжкості середні значення менші в основній групі порівняно з контролем. Також різні статистичні підходи демонструють вірогідну відмінність між основною і контрольною групами за досягнутим результатом.

Одночасно був проведений аналіз кореляційних зв'язків первинної кінцевої точки (mRS на 90-й день) з іншими показниками. При порівнянні з mRS на момент виписки в основній групі демонструється сильний позитивний вірогідний зв'язок: $R = 0,78$; $p < 0,001$. Це виглядає логічно, тому що показники є взаємопов'язаними. У контрольній групі теж спостерігається сильний позитивний вірогідний кореляційний зв'язок — $R = 0,67$; $p < 0,001$, але він слабший, імовірно, за рахунок більшої неоднорідності потенціалу відновлення — відсутності, як в основній групі, фактора прийому Ксаврону.

Між mRS на 90-й день і віком існує слабкий позитивний вірогідний кореляційний зв'язок в основній групі: $R = 0,17$; $p < 0,001$. Це теж виглядає доволі закономірним: чим більший вік пацієнтів, тим більший остаточний бал функціональної оцінки — менший потенціал відновлення. Так, саме в цій групі спостерігається слабкий позитивний вірогідний кореляційний зв'язок з початком введення Ксаврону від моменту госпіталізації: $R = 0,16$; $p < 0,001$ — чим раніше починається введення препарату, тим менший кінцевий бал за mRS. Але також виявлений слабкий позитивний вірогідний кореляційний зв'язок ($R = 0,16$; $p < 0,001$) між mRS на 90-й день і тривалістю курсу введення препарату. Це здається трохи дивним, але пояснення може полягати в тому, що триваліший курс був у більш тяжких пацієнтів, госпіталізація яких була об'єктивно довшою (зазвичай на кілька днів).

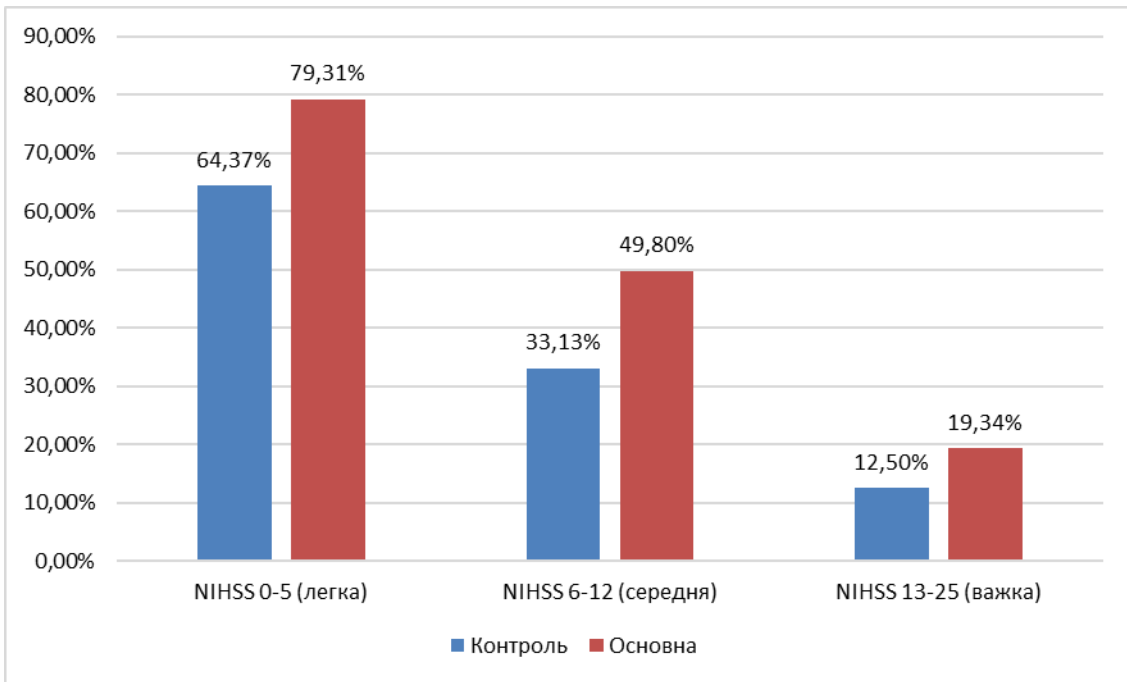


Рисунок 3. Відсоток пацієнтів, які одужали, за значенням шкали mRS на 90-й день після виписки за ступенями тяжкості за шкалою NIHSS

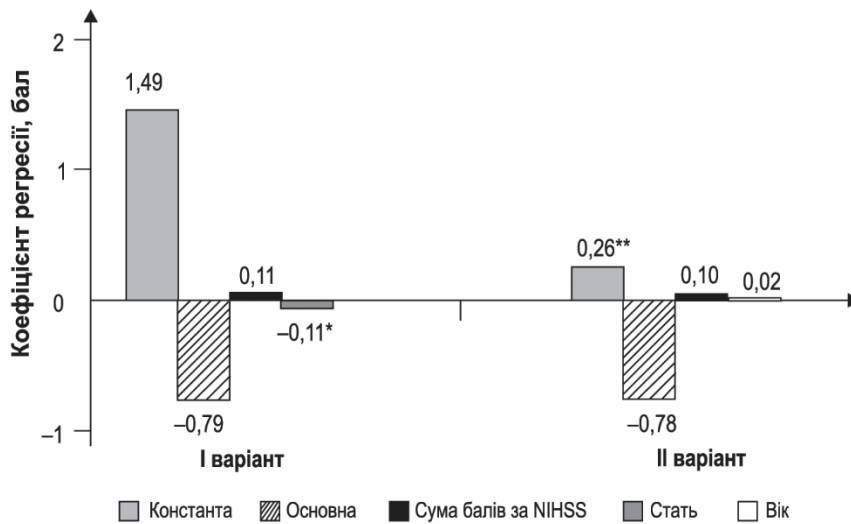


Рисунок 4. Коefіцієнти регресії щодо прогнозування зниження оцінки за mRS при застосуванні Ксаврону в курсі лікування ішемічного інсульту

Примітки: $p < 0,0001$; * $p = 0,173$; ** $p = 0,286$

Оскільки показник mRS на 90-й день визначається за кількісною шкалою (де різницю видно лише по середніх), то для прогнозування можна запропонувати регресію (як приклад наведемо дві таблиці з коефіцієнтами). Обидві моделі вірогідні.

На основі таких моделей можна коментувати результат у тому сенсі, що наявність в основній групі фактора прийому Ксаврону зменшує результуючий показник mRS на 90-й день на 0,79 бала, а кожен бал за NIHSS збільшує результуючий показник на 0,11 бала. У чоловіків цей показник буде меншим ще на 0,11 бала. Таким чином можна спрогнозувати вірогідний показник для конкретного пацієнта (табл. 4, 5).

В обох випадках рівняння вірогідні й описують вплив фактора статі й віку на кінцевий результат. Більший вплив має фактор статі, на що вказувалось вище (п. 3 додаткових матеріалів). У будь-якому випадку це демонструє, що матеріали, отримані під час дослідження, дозволяють не тільки робити (за обсягом, якістю тощо) висновки про корисність застосування Ксаврону як додаткової терапії ішемічного інсульту, але й прогнозувати позитивний результат за допомогою математичних процедур і моделювання.

Таблиця 4. Результат рівняння регресії щодо прогнозування зниження оцінки за mRS при застосуванні Ксаврону в курсі лікування ішемічного інсульту (I варіант)

Показник	Коефіцієнт	SE	p
Константа	1,49	0,11	< 0,0001
Основна	-0,79	0,08	< 0,0001
Сума балів за NIHSS	0,11	0,006	< 0,0001
Стать	-0,11	0,081	0,173

Примітки: $P < 0,05$; $R^2 = 0,25$.

Таблиця 5. Результат рівняння регресії щодо прогнозування зниження оцінки за mRS при застосуванні Ксаврону в курсі лікування ішемічного інсульту (II варіант)

Показник	Коефіцієнт	SE	p
Константа	0,26	0,242	0,286
Основна	-0,78	0,081	< 0,0001
Сума балів за	0,10	0,007	< 0,0001

NIHSS			
Вік	0,02	0,004	< 0,0001

Примітки: $P < 0,05$; $R^2 = 0,27$.

І ще один важливий результат, методологія якого стає в останні роки досить популярною в дослідженнях впливу будь-якого втручання на перебіг і наслідки лікування інсульту. Ідеться про порівняння в основній і контрольній групах частки пацієнтів, у яких оцінка за mRS на 90-й день змінилась порівняно з оцінкою на момент виписки на 1 або більше бал. Тобто це частка пацієнтів з найбільшою динамікою відновлення функціонального стану. Якщо під впливом втручання в основній групі така частка більше, ніж у контролі, це означає додаткове підтвердження дієвості такого втручання. Показник підсилює значення результату, отриманого за первинною кінцевою точкою дослідження. У нашому випадку така очевидна позитивна динаміка в групі контролю була виявлена в 136 пацієнтів (34,8 %), а в основній групі — у 345 випадках (62,6 %). Хі-квадрат Пірсона за оцінкою різниці становив 69,78 ($df = 1$), $p < 0,001$ (п. 5 додаткових матеріалів). Отже, це ще одне підтвердження вірогідного позитивного ефекту додаткової терапії Ксавроном ішемічного інсульту.

Обговорення

На одному з перших круглих столів, що відбулися в рамках щорічного 7-го Конгресу Європейської інсультної організації (ESOC-2021) 1 вересня 2021 року, провідні фахівці з інсультної медицини (професори Philip M. Bath, Kennedy Lees, Велика Британія, Werner Hacke, Німеччина, Charlotte Cordonnier, Франція, і Else Charlotte Sandset, Норвегія) обговорювали прогрес за останні 30 років у питанні лікування інсульту. Окрім прийняття концепції пенумбри, «часового вікна», невідкладної нейровізуалізації, лікування в спеціально пристосованих інсультних відділеннях, тромболізишу й тромбекстракції було відмічено необхідність переглянути з нових позицій і питання нейропротекції (чи цитопротекції), що залишаються вельми важливими для захисту мозку, розтягнення часу існування пенумбри (а не стрімкого переходу її до необоротного ішемічного ураження тканини мозку) з метою надати можливості виконати, зокрема, певні втручання чи взагалі зберегти хоч якусь частину мозку від загибелі. Одночасно наголошувалось, що очікувати якихось грандіозних, всеохоплюючих та інтернаціональних досліджень з того чи іншого питання марно через складність організації та проведення, величезні витрати, і до того ж сила такого дослідження поступається потенціалу сукупності менших випробувань на національному чи регіональному рівні, дані яких, проте, за подібністю методології проведення можуть бути об'єднані в метааналіз і надати більш вірогідний результат.

Ініціюючи проведення дослідження СПКс, ми керувались подібними міркуваннями: це мультицентрове дослідження за узгодженим протоколом, що максимально наближений до поточної клінічної практики й містить стандартні, прийняті у світі критерії оцінки результатів. Дослідження планувалось як суто клінічне, за принципами «випадок — контроль», і первинною кінцевою точкою якості результату було обрано оцінку функціонального стану пацієнта через 90 днів від початку захворювання за модифікованою шкалою Ренкіна.

Додатковим параметром була частка пацієнтів у кожній з досліджуваних груп (основна та контроль), у яких оцінка за mRS зменшилась від моменту виписки до 90-го дня на 1 бал чи більше, що є загальноприйнятим критерієм у подібного роду випробуваннях (вплив фармакологічного препарату чи іншої методики лікування на наслідки захворювання).

У результаті при дихотомічному аналізі розподілу оцінки за mRS на 90-й день захворювання виявлена перевага на користь застосування додаткової терапії Ксавроном у діапазоні 0–1 бал (практичне одужання): 32,7 % у контролі і 42,4 % в основній групі, $p = 0,0018$. Більше того, такий саме результат досягнутий при аналізі діапазону 0–2 (одужання чи мінімальний дефіцит, що дозволяє повноцінно виконувати процедури самообслуговування, бути незалежним у повсякденному житті): частка хворих у контрольній групі в цьому діапазоні становила 56,1 %, а в групі активного лікування — 65,4 % ($p = 0,0029$).

Результат підтверджується і за вторинною точкою оцінки: очевидна позитивна динаміка (зменшення оцінки за mRS на 1 бал чи більше) в групі контролю була виявлена в 136 пацієнтів (34,8 %), а в основній групі — у 345 випадках (62,6 %). Хі-квадрат Пірсона по оцінці різниці становив 69,78 ($df = 1$), $p < 0,001$.

Але найбільш цікавим, з нашої точки зору, було продемонструвати, за рахунок яких змін упродовж перебігу госпітального періоду отриманий кінцевий результат і чи не був він випадковим математичним феноменом.

Дослідження показало, що у вірогідно меншій кількості пацієнтів у групі активного лікування виникало погіршення стану свідомості й неврологічного дефіциту в гострому періоді інсульту, а тривалість такого погіршення була вірогідно коротшою. Хворі раніше стабілізувались у соматичному й неврологічному сенсі, у них виникало вірогідно менше соматичних ускладнень перебігу, а частота клінічно значущих геморагічних трансформацій була більше ніж удвічі меншою. І хоча в основній групі пацієнти мали в середньому більш тяжкий за дефіцитом інсульт, динаміка відновлення переважала порівняно з контрольною групою. Вплив на механізми інтими, що розвиваються в гострому періоді хвороби (агресивні кисневі радикали, захист інтими ендотелію, зменшення набряку мозкової тканини тощо) [5], у кінцевому результаті дав загальний позитивний клінічний наслідок.

Наші дані доволі близькі до результатів інших подібних досліджень, проаналізованих в останньому метааналізі С. Chen et al. 2021 року [3], у якому об'єднані матеріали 4 доволі великих сучасних спостережень, проведених за схожими методичними підходами.

Тому ми впевнені, що отримані нами результати будуть з довірою сприйняті національною неврологічною спільнотою і допоможуть обґрунтувати доцільність застосування Ксаврону як додаткової терапії гострого ішемічного інсульту.

Додатковий матеріал статистичної оцінки результатів дослідження СТІКс (матеріали надані незалежною групою статистичного аналізу)

1. Згідно з обрахунком критерію Шапіро — Уїлка з метою перевірки на нормальність розподілу в більшості варіаційних рядів встановлено негаусівський розподіл.

Проте в більшості випадків за медіаною не видно різниці поміж групами — при такому об'ємі вибірок медіани однакові.

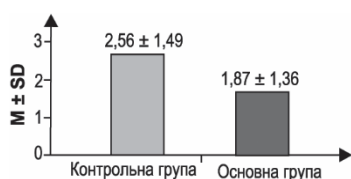
Таблиці сформовані з указуванням медіани з квантилями й середніх значень. Перевірка за t-критерієм — для дискретних даних, і при такому об'ємі статистично можна пробувати, також дублюється наявність різниць.

2. MRS на 90-й день — порівняння між групами

Групи	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Контроль	2,56 ± 1,49	2,56 ± 0,07	2,00 [1,00; 4,00]	422
Основна	1,87 ± 1,36	1,87 ± 0,06	2,00 [1,00; 3,00]	564

Примітки (тут і далі): M — середнє; SD — стандартне відхилення; SE — стандартна похибка; Me — медіана; 25 % — перший квантиль; 75 % — третій квантиль; N — об'єм вибірки.

Різниця між групами є вірогідною — $p < 0,001$ за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.

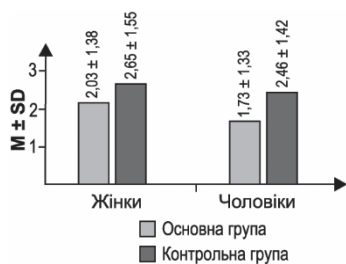


3. MRS на 90-й день за статтю

Основна група

Стать	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Жінки	2,03 ± 1,38	2,03 ± 0,09	2,00 [1,00; 3,00]	259
Чоловіки	1,73 ± 1,33	1,73 ± 0,08	2,00 [1,00; 3,00]	305

Різниця між групами є вірогідною — $p = 0,006$ за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.



Контрольна група

Стать	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Жінки	2,65 ± 1,55	2,65 ± 0,10	3,00 [1,00; 4,00]*	221
Чоловіки	2,46 ± 1,42	2,46 ± 0,10	2,00 [1,00; 3,00]*	201

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні з відповідною статтю основної групи за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.

Різниця між групами не вірогідна — $p = 0,31$ за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.

4. MRS на 90-й день за ступенем тяжкості інсульту

Основна група

Ступінь	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Легкий	1,12 ± 1,32	1,12 ± 0,12	1,00 [0,00; 2,00]	130
Середній	1,64 ± 1,18	1,64 ± 0,08	2,00 [1,00; 2,00]*	209
Тяжкий	2,52 ± 1,24	2,52 ± 0,08	3,00 [2,00; 3,00]*, #	218

Примітки: * — вірогідність різниці при попарному порівнянні з легким ступенем за результатами апостеріорного тесту Дана; # — вірогідність різниці при попарному порівнянні із середнім ступенем за результатами апостеріорного тесту Дана.

Різниця між групами є вірогідною — $p < 0,001$ за результатами обрахунку критерію Краскела — Уолліса.

Контрольна група

Ступінь	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Легкий	1,68 ± 1,32	1,68 ± 0,12	1,00 [1,00; 2,00]	120
Середній	2,51 ± 1,37	2,51 ± 0,11	2,00 [2,00; 3,00]*	148
Тяжкий	3,32 ± 1,33	3,32 ± 0,11	3,00 [3,00; 4,00]*, #	151

Примітки: * — вірогідність різниці при попарному порівнянні з легким ступенем за результатами апостеріорного тесту Дана; # — вірогідність різниці при попарному порівнянні із середнім ступенем за результатами апостеріорного тесту Дана.

Різниця між групами є вірогідною — $p < 0,001$ за результатами обрахунку критерію Краскела — Уолліса.

Зведена за медіаною

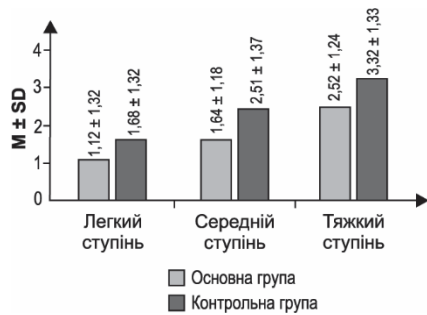
Групи	Ступінь тяжкості		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Основна	1,00 [0,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	3,00 [2,00; 3,00]
Контрольна	1,00 [1,00; 2,00]*	2,00 [2, 00; 3,00]*	3,00 [3,00; 4,00]*

Примітка: * — вірогідність різниці при порівнянні між контрольною та основною групами за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.

Зведена за середнім (M ± SE)

Групи	Ступінь тяжкості		
	Легкий	Середній	Тяжкий
Основна	1,12 ± 0,12	1,64 ± 0,08	2,52 ± 0,08
Контрольна	1,68 ± 0,12*	2,51 ± 0,11*	3,32 ± 0,11*

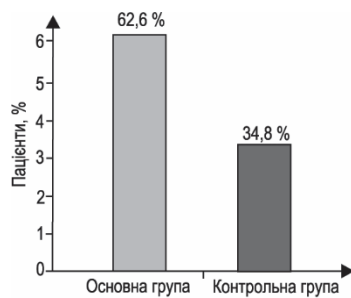
Примітка: * — вірогідність різниці при порівнянні між контрольною та основною групами за результатами обрахунку U-критерію Манна — Уїтні.



5. Найважливіша позитивна динаміка mRS за 90 днів спостереження > 1 бал

Групи	Позитивна динаміка за mRS, n (%)	
	Не було	Була
Контроль	255 (65,2)	136 (34,8)
Основна	206 (37,4)	345 (62,6)

Примітка: хі-квадрат Пірсона 69,78 (df = 1), p < 0,001.



Гетерогенність встановлюють за допомогою тесту на гомогенність співвідношення шансів odds ratio heterogeneity (homogeneity) — у даному випадку тест Бреслоу — Дея. Умовно кажучи, його можна порівняти з тестом Левене на рівність дисперсії при ANOVA, однак у даному випадку ми перевіряємо рівність (гомогенність) співвідношення шансів (ODD Ratio) у стратифікованих шкалах (підгрупах).

Список літератури

1. Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. Протокол відкритого багатоцентрового дослідження «випадок — контроль» щодо безпеки та ефективності використання едаравону (Ксаврон®) у гострому періоді ішемічного інсульту в умовах реальної клінічної практики. Здоров'я України. Спецвипуск «Інсульт». 2020. 1(52). С. 15-16.

2. Ganesh A., Luengo-Fernandes R., Wharton R.M., Rothwell P.M. Ordinal vs dichotomous analysis of modified Rankin Scale, 5-year outcome, and cost of stroke. *Neurology*. 2018. 91. e1951-e1960. Doi: 10.1212/WNL.0000000000006554.
3. Chen C., Li M., Lin L., Chen S., Chen Y., Hong L. Clinical effects and safety of edaravone in treatment of acute ischaemic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2021 Feb 27. doi: 10.1111/jcpt.13392.
4. Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. Проміжні результати дослідження СТІКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) — відкритого багатоцентрового дослідження «випадок — контроль». *Журнал неврології ім. Б.М. Маньковського*. 2021. Т. 9. № 1.
5. Watanabe K. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2018. Vol. 62. Issue 1. P. 20-8. <https://doi.org/10.3164/jcbn.17-622>.

Отримано/Received 19.08.2021

Рецензовано/Revised 06.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 13.09.2021

S.P. Moskovko, O.V. Kyrychenko, H.S. Rudenko et al.²

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Final evaluation of the results of the СТІКс study (concomitant Xavron stroke therapy)

Abstract. Ischemic stroke remains a pressing problem today. Its pathogenesis consists of a sequential cascade of reactions in the brain, which, in addition to ischemia, are responsible for further damage to brain tissue and slow down the development of compensatory and regenerative mechanisms. Attempts to break the pathological cascade have been going on for decades. The first promising molecule that demonstrated the potential of a scavenger (cleaner, absorber) of excessive aggressive peroxides in preclinical studies was MCI-186, which is used in clinical practice under the name edaravone. The aim of

² Full list of authors of the study is given at the end of the article.

the study the results of which are presented in this paper was to establish the clinical effects of edaravone (Xavron) as a concomitant therapy of acute ischemic stroke (СТІКс) in real clinical practice.

Keywords: ischemic stroke; oxygen radicals; treatment; edaravone

Повний список авторів дослідження

Московко Сергій Петрович¹, Кириченко Олена Володимирівна¹, Руденко Галина Сергіївна¹, Трепет Ганна Сергіївна², Валько Руслан Андрійович³, Онопрієнко Олексій Павлович⁴, Воронова Тетяна Олегівна⁵, Нікулін Володимир Станіславович⁶, Хубетова Ірина Вільєвна⁷, Фелоровіч Юрій Зіновійович⁷, Саламаха Антоніна Олександрівна⁷, Липковська Інна Борисівна⁷, Лебединець Володимир Васильович⁸, Новицький Олександр Миколайович⁹, Власюк Надія Анатоліївна¹⁰, Скринчук Юрій Леонідович¹¹, Шульга Ольга Дмитрівна¹², Рясна Оксана Пилипівна¹³, Яковлева Наталія Володимирівна¹⁴, Заболотна Наталія Вікторівна¹⁵, Черняк Ігор Йосипович¹⁶, Ткачук Ольга Олександрівна¹⁷, Будіянська Віра Віталіївна¹⁷, Олійник Валентина Володимирівна¹⁷, Пищик Ірина Йосипівна¹⁸, Височанська Тетяна Григорівна¹⁹, Височанський Олександр Вікторович²⁰, Коробчук Надія Володимирівна²⁰, Карпенко Наталя Василівна²⁰, Костенко Тетяна Володимирівна²⁰, Матіюк Станіслав Іванович²⁰, Танасієнко Наталія Вікторівна²⁰, Маципура Лілія Володимирівна²¹, Нассібулін Рашид Равільович²², Мазуренко Олена Олександрівна²³, Шеховцов Артем Геннадійович²⁴, Жеграй Оксана Володимирівна²⁵, Яворська Тетяна Леонідівна²⁶, Гурська Вікторія Іванівна²⁷, Коваленко Андрій Васильович²⁸, Мілітовська Ганна Григорівна²⁹, Позняк Віктор Анатолійович³⁰, Погоріла Олена Володимирівна³¹, Рибалко Ірина Федорівна³², Надозірна Євгенія Миколаївна³³, Швайківська Софія Іванівна³⁴, Рожанська Інна Миколаївна³⁴, Савицька Наталія Олександрівна³⁵, Корнієнко Людмила Григорівна³⁶, Бурцева Євгенія Вікторівна³⁷, Стефанчук Степан Стефанович³⁸, Король Наталія Василівна³⁹, Найдьонова Тетяна Віталіївна⁴⁰, Троян Жанна Миколаївна⁴¹, Федорова Ольга Федорівна⁴², Осадців Надія Олександрівна⁴³, Корицька Олена Олександрівна⁴⁴, Дірей Тетяна Валеріївна⁴⁵, Кузяк Олександр Степанович⁴⁶, Ковалець Лілія Олександрівна⁴⁷, Зінчук Світлана Миколаївна⁴⁸, Шевчук Світлана Олександрівна⁴⁹, Субіцька Катерина Леонідівна⁵⁰, Погребняк Олександр Олександрович⁵¹, Полянко Михайло Анатолійович⁵², Мишляєв Юрій Мар'янович⁵³, Мойсюк Тетяна Іванівна⁵⁴, Тисанчин Андрій Васильович⁵⁵, Густі Оксана Іванівна⁵⁵, Семко Надія Дмитрівна⁵⁶, Іванців Леся Богданівна⁵⁷, Волинець Тетяна Ростиславівна⁵⁷, Рудько Ірина Анатоліївна⁵⁷, Захарова Лариса Анатоліївна⁵⁸, Грабко Юлія Павлівна⁵⁸, Сидоренко Дар'я Володимирівна⁵⁹, Білошицька Оксана Анатоліївна⁶⁰, Кучерявенко Олена Михайлівна⁶¹, Хлиніна Інесса Олександрівна⁶², Бордак Людмила Володимирівна⁶³, Вовк Ольга Леонідівна⁶⁴, Погорелова Лідія Олександрівна⁶⁵, Власійчук Юлія Володимирівна⁶⁵, Козлов Федір Іванович⁶⁶, Євтушенко Алла Василівна⁶⁷, Каїрська Алла Юріївна⁶⁸, Кирилова Любов

Миколаївна⁶⁹, Штанагей Сніжана Василівна⁷⁰, Аль-Мустафа Абдулразак Ахмедович⁷⁰, Вакарчук Ганна Василівна⁷¹

¹Завідувач кафедри нервових хвороб, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

²Асистент кафедри, КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»

³Лікар-невролог, КНП «Клінічна лікарня № 15 Подільського району м. Києва»

⁴К.м.н., завідувач відділення, лікар-невролог вищої кваліфікаційної категорії, КНП «Броварська БКЛ»

⁵Лікар-невролог, КНП «Бобровицька ЦРЛ» Бобровицької районної ради Чернігівської області

⁶Завідувач відділення, КНП Миколаївської міської ради «Міська лікарня № 1»

⁷К.м.н., завідувачка неврологічного відділення, КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» Одеської обласної ради

⁸Лікар вищої категорії, завідувач відділу патології головного мозку, Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1

⁹Завідувач неврологічного відділення, КНП «Кремінська багатoproфільна лікарня» Кремінської районної ради

¹⁰Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Бердичівська центральна міська лікарня» Бердичівської міської ради

¹¹Завідувач неврологічного відділення, КНП «Кам'янець-Подільська міська лікарня» Кам'янець-Подільської міської ради

¹²К.м.н., завідувачка неврологічного відділення, КП «Волинська обласна клінічна лікарня»

¹³Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Смілянська міська лікарня» Смілянської міської ради

¹⁴Завідувачка неврологічного відділення, лікар-невролог, КНП «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги»

¹⁵Лікар-невролог, КНП «Міська лікарня швидкої медичної допомоги» Кропивницької міської ради

¹⁶Завідувач неврологічного відділення, КНП «Клеванська лікарня імені Михайла Вервеги» Клеванської селищної ради

¹⁷Лікар-невролог, КНП «Одеська міська клінічна лікарня № 10» Одеської міської ради

- ¹⁸Лікар-невролог, КНП «Ужгородська районна клінічна лікарня» Ужгородської районної ради Закарпатської області
- ¹⁹Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка» Вінницької обласної ради
- ²⁰Лікар-невролог, КНП «Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня ім. акад. О.І. Ющенка» Вінницької обласної ради
- ²¹Лікар-невролог, КНП «Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»
- ²²Завідувач відділення реанімації та інтенсивної терапії, КНП «Бердянське територіальне медичне об'єднання» Бердянської міської ради
- ²³Лікар-невролог, КНП «Новобузька багатопрофільна лікарня» Новобузької міської ради Миколаївської області
- ²⁴Лікар-невролог, КНП «Обласна лікарня інтенсивного лікування м. Маріуполь»
- ²⁵Лікар-невролог, КНП «Київська міська клінічна лікарня № 5» ВО Київської міської ради
- ²⁶Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Уманська центральна районна лікарня» Паланської сільської ради
- ²⁷Лікар-невролог, КНП «Уманська центральна районна лікарня» Паланської сільської ради
- ²⁸Лікар-невролог, КНП «Вишгородська центральна районна лікарня» Вишгородської міської ради
- ²⁹Лікар-невролог, КНП «Іванківська центральна районна лікарня» Іванківської селищної ради
- ³⁰Начмед, КНП «Красноградська центральна районна лікарня»
- ³¹Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Мереф'янська центральна районна лікарня» Мереф'янської міської ради
- ³²Лікар-невролог, «Нововодолазька центральна лікарня» Нововодолазької селищної ради
- ³³Лікар-невролог, КНП «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради
- ³⁴Лікар-невролог, КНП «Фастівська центральна районна лікарня» Фастівської міської ради
- ³⁵Завідувач неврологічного відділення, КНП «Васильківська багатопрофільна лікарня інтенсивного лікування» Васильківської міської ради
- ³⁶Завідувач неврологічного відділення, КНП «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради

- ³⁷Лікар-невролог, КНП «Старобільська багатoproфiльна лікарня» Старобільської міської ради Луганської області
- ³⁸Завiдувач неврологічного вiддiлення, КНП «Чортківська центральна міська лікарня» Чортківської міської ради
- ³⁹Завiдувачка неврологічного вiддiлення, КНП «Золотоніська багатoproфiльна лікарня» Золотоніської міської ради
- ⁴⁰Завiдувачка неврологічного вiддiлення, КНП «Переяславська багатoproфiльна лікарня iнтенсивного лiкування» ПМР, ССР, ТСР, ДСР та ЦСР
- ⁴¹Завiдувачка неврологічного вiддiлення, КНП «Березанська центральна районна лікарня» Березанської селищної ради
- ⁴²Завiдувачка неврологічного вiддiлення, КНП «Чернігівська міська лікарня № 2» Чернігівської міської ради
- ⁴³Лікар-невролог, КНП «Чернігівська міська лікарня № 2» Чернігівської міської ради
- ⁴⁴Завiдувачка неврологічного вiддiлення, КНП «Шепетiвська багатoproфiльна лікарня» Шепетiвської міської ради Хмельницької області
- ⁴⁵Лікар-невролог, КНП «Шепетiвська багатoproфiльна лікарня» Шепетiвської міської ради Хмельницької області
- ⁴⁶Завiдувач неврологічного вiддiлення, КНП «Полонська міська багатoproфiльна лікарня iм. Наталії Савелiївни Говорун» Полонської міської ради
- ⁴⁷Завiдувачка неврологічного вiддiлення КНП «Летичiвська багатoproфiльна лікарня» Летичiвської селищної ради Хмельницького району Хмельницької області
- ⁴⁸Завiдувачка вiддiлення судинної неврології, КНП «Ковельське міськрайонне ТМО» Ковельської міської ради Волинської області
- ⁴⁹Завiдувачка неврологічного вiддiлення, КП «Володимир-Волинське ТМО»
- ⁵⁰Лікар-невролог, КП «Володимир-Волинське ТМО»
- ⁵¹Завiдувач обласного iнсултного центру, КП «Рiвненська обласна клінічна лікарня»
- ⁵²Лікар-невролог обласного iнсултного центру, КП «Рiвненська обласна клінічна лікарня»
- ⁵³Завiдувач неврологічного вiддiлення, КНП «Дубенська міська лікарня» Дубенської міської ради
- ⁵⁴Лікар-невролог, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Ужгородської міської ради

- ⁵⁵ Лікар-невролог, КНП «Виноградівська районна лікарня» Виноградівської міської ради Закарпатської області
- ⁵⁶ Лікар-невролог, КНП «Центральна районна лікарня» Калуської міської ради Івано-Франківської області
- ⁵⁷ Лікар-невролог, КНП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» Тернопільської обласної ради
- ⁵⁸ Лікар-невролог, КНП «Міська клінічна лікарня № 16» Дніпровської міської ради
- ⁵⁹ Лікар-невролог, КНП «Міська клінічна лікарня № 4» Дніпровської міської ради
- ⁶⁰ Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Коростенська центральна міська лікарня» Коростенської міської ради
- ⁶¹ Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Сумської міської ради
- ⁶² Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Роменська центральна районна лікарня» Роменської міської ради
- ⁶³ Лікар-невролог, КНП «Роменська центральна районна лікарня» Роменської міської ради
- ⁶⁴ Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Новомосковська центральна регіональна лікарня інтенсивного лікування»
- ⁶⁵ Лікар-невролог, КНП «Херсонська міська клінічна лікарня ім. Є.Є. Карабелеша» Херсонської міської ради
- ⁶⁶ Завідувач неврологічного відділення, КНП «Генічеська центральна лікарня» Генічеської міської ради
- ⁶⁷ Лікар-невролог, КП «Томаківська центральна районна лікарня» Томаківської селищної ради
- ⁶⁸ Лікар-невролог, КП «Марганецька центральна міська лікарня» Марганецької міської ради
- ⁶⁹ Завідувачка неврологічного відділення, КНП «Куп'янська центральна міська лікарня» Куп'янської міської ради Харківської області
- ⁷⁰ Лікар-невролог, КНП «Куп'янська центральна міська лікарня» Куп'янської міської ради Харківської області
- ⁷¹ Завідувачка неврологічного відділення, Обласне КНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги»