

Московко С.П., Кириченко Е.В., Руденко Г.С. и соавт.*

Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

Окончательная оценка результатов исследования СТИКс (Сопутственная Терапия Инсульта Ксавроном)

Резюме. Ишемический инсульт остается актуальной проблемой сегодняшнего дня. Его патогенез состоит из последовательного каскада реакций в мозге, которые в дополнение к ишемии отвечают за дальнейшее повреждение мозговой ткани и замедляют развитие компенсаторных и регенеративных механизмов. Попытки прервать патологический каскад длятся несколько десятилетий. Первой перспективной молекулой, продемонстрировавшей в доклинических исследованиях потенциал скавенджера (уборщика, поглотителя) избыточных агрессивных перекисей, стала MCI-186, применяемая в клинической практике под названием эдаравон. Целью исследования, результаты которого приведены в данной работе, являлось установление клинических эффектов применения эдаравона (Ксаврон) как сопутствующей терапии острого периода ишемического инсульта (СТИКс) в режиме реальной клинической практики.

Ключевые слова: ишемический инсульт; кислородные радикалы; лечение; эдаравон

Актуальность

Ишемический инсульт имеет сложный патогенез, состоящий из последовательного каскада реакций в мозге, которые в дополнение к ишемии ответственны за дальнейшее повреждение мозговой ткани и замедляют развитие компенсаторных и регенеративных механизмов. Одним из ключевых патологических механизмов, спровоцированных ишемией тканей, является экспоненциальная вспышка производства агрессивных кислородных радикалов, играющих самостоятельную роль в развитии некроза и апоптоза нейрональных структур. Каскад патологических реакций не только оказывает прямое повреждающее действие на клеточные мембраны и органоиды (митохондрии, комплекс Гольджи, ядро и т.д.), но и формирует вторичные эффекты за счет поражения эндотелия капилляров - увеличение проницаемости сосудистой стенки, драматический рост тканевого отека и поглощение.

Эти процессы достаточно изучены, и многочисленные попытки каким-то образом прерывать патологический каскад длятся несколько десятилетий. Первой перспективной молекулой, продемонстрировавшей в доклинических исследованиях потенциал скавенджера (убор-

щика, поглотителя) избыточных агрессивных перекисей, стала MCI-186, которая под названием «эдаравон» вошла в 2001 году в клиническую практику, в основном в ситуации ишемического инсульта и травматического повреждения мозга. Впоследствии препарат был одобрен FDA для лечения болезни моторного нейрона.

Положительные клинические эффекты эдаравона были подтверждены в многочисленных наблюдательных и рандомизированных исследованиях, и он получил распространение в Японии, Китае, Индии и ряде стран Востока, войдя в национальные клинические наставления и стандарты (уровень доказательности В), но медленно приобретает признание в европейской и американской неврологической практике.

Целью данного исследования является установление клинических эффектов применения Эдаравона (Ксаврон) как сопутствующей терапии острого периода ишемического инсульта (СТИКс) в режиме реальной клинической практики.

Материалы и методы

Исследование было запланировано как мультицентровое с привлечением опытных инсультных центров на добровольной основе. Был разработан и обнародо-

*Полный список авторов исследования приведен в конце статьи.

© «Международный неврологический журнал» / «International Neurological Journal» («»), 2021

© Издатель Заславский О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для корреспонденции: Московко Сергей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных заболеваний, Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, ул. Пирогова, 56, г. Винница, 21018, Украина; факс: +38(0432)661393; e-mail: spmoskovko@gmail.com; контактный 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

родован [1, 4] протокол исследования, положения которого приняты исполнителями. Протокол максимально учитывал повседневную практику врачей-неврологов, и его положения основывались на клинических оценках течения и последствий инсульта как непосредственных, так и отдаленных. Это особый момент: впервые в отечественной практике применена оценка функционального состояния пациентов по шкале mRS (модифицированная шкала Ренкина) на 90-й день от начала заболевания. Этот инструмент, как конечная точка оценки результата любого типа лечения, общепризнан в мировой инсультной практике: как так называемый shift-анализ (сравнение смещения распределения результата по 6 баллам шкалы функциональных возможностей пациентов при сравнении момента выписки из стационара и временной точки 90-го дня от начала симптомов инсульта) [2], так и определение процента больных, у которых оценка за mRS за трехмесячный период изменилась на 1 балл или больше.

Последний показатель приобретает все больше приверженности исследованиям по оценке влияния тех или иных вмешательств в остром периоде болезни: непосредственный результат может и не быть слишком очевидным (7–9 дней стационарного наблюдения), но более стремительное восстановление в 3-месячный период может свидетельствовать о сохранении потенциала важных репаративных механизмов – то, что обычно укладывается в понятие нейропротекции или цитопротекции.

Статистическая проработка полученных результатов проводилась независимой группой специалистов (г. Львов), без вмешательства соавторов исследования. Материал обсчитывался стандартными статистическими методами с проверкой по необходимым критериям, включая критерии однородности.

Методология применения Ксаврона как сопутствующей терапии острого периода ишемического инсульта была стандартной, как прописано в утвержденной инструкции к препарату: внутривенное введение по 30 мг два раза в сутки. Начало введения — в течение первых суток от поступления пациента в инсультное отделение. Продолжительность введения (инструкция рекомендует продолжительность 10–14 суток) ограничивалась временем пребывания в отделении и моментом выписки, когда, по мнению лечащего врача, настал момент достаточной клинической стабилизации и был возможен переход к ранней реабилитации. Продолжительность введения в среднем составляла 7–9 суток.

Результаты

Всего было получено 1000 анкет оценки и наблюдения за пациентами: 570 случаев с использованием Ксаврона в курсе лечения и 430 случаев со стандартной конвекционной терапией (контрольная группа).

В табл. 1 представлено сравнение по основным клинико-демографическим параметрам двух групп исследования. Необходимо обратить внимание, что несмотря на отсутствие формальных требований в протоколе исследования относительно принципов рандомизации пациентов (отнесение их в опытную группу или группу контроля), базовые клинико-демографические параметры в обеих группах очень близки.

В группе активного лечения был несколько больший процент мужчин и средний возраст пациентов был незначительно меньше. Распределение по времени поступления в больницу очень близко, хотя в опытной группе 59,7% поступило в пределах до 6 часов, в то время как в контрольной — 46,9% ($p < 0,001$). Количество больных, госпитализированных после 24 часов от начала симптомов, было относительно выше в контрольной группе (14,7% против 6,9%; $p < 0,001$).

Уровень сознания при поступлении в больницу является важным показателем тяжести поражения мозга (размер поражения, локализация, отечная реакция ткани внутри черепа и т.п.). Доля пролеченных пациентов, имеющих ясное сознание, была совершенно одинаковой в обеих группах. Но более позднее поступление в больницу части пациентов контрольной группы сказалось на том, что большая доля больных в ней имела оценку уровня сознания «кома» (5,6% против 2,8%; $p = 0,0256$). Несмотря на это, усредненная оценка состояния сознания по шкале комы Глазго (ШКХ) практически идентична.

Важнейшим показателем корректности сравнения групп является распределение пациентов по тяжести инсульта (по оценке шкалы NIHSS). В контрольной группе было вероятно больше пациентов с легким инсультом при поступлении (21,6% против 15,8%; $p = 0,02$). А в опытной группе было несколько больше случаев тяжелого инсульта (14,9% против 12%; $p = 0,186$). В результате усредненный показатель демонстрирует, что группа активного лечения характеризуется более тяжелым повреждением, чем контрольная ($11,67 \pm 0,26$ против $10,93 \pm 0,29$; $p < 0,0000$).

Этот результат следует иметь в виду при интерпретации конечных данных исследования: опытную группу в целом составляли более тяжелые больные.

Рутинная клиническая практика подразумевает и проведение при благоприятных обстоятельствах тромболитической терапии. Доля таких больных была невысокой в обеих группах (4,4% в основной и 6,98% в контрольной), но показатели отражают реальную ситуацию в отечественной инсультной помощи и, более того, подтверждают, что участие в исследовании принимали наиболее квалифицированные центры и специалисты.

Не менее важным для интерпретации результатов клинический показатель распределения пациентов по локализации инсульта и наличием афазии как одного из наиболее инвалидизирующих симптомов. табл. 1 показывает идентичность такого распределения в обеих группах. Вдобавок к этому средний койко-день был одинаковым, а его небольшое стандартное отклонение подтверждает равномерность лечебных стратегий в центрах — участниках исследования.

В табл. 2 приведены основные результаты - показатели течения стационарного периода лечения и конечные данные по оценке функционального состояния пациентов при выписке и на 90-й день от начала болезни.

Согласно принятому протоколу рассматривались определенные параметры хода инсульта во время госпитализации, которые, на наш взгляд, важны, в том числе с точки зрения прогнозирования последствий.

Обычно у большинства пациентов нарушенное сознание восстанавливается в течение первых 3–5 суток. Одновременно можно наблюдать определенное улуч-

шение неврологического дефицита. Но один из вариантов негативного течения острой фазы инсульта — временное ухудшение состояния сознания и углубление неврологического дефицита, что обусловлено прежде всего развитием отека мозга. Эта реакция предсказуема, но она приводит к дополнительному понижению тканевого кровотока, особенно в зонах ишемической гипоперфузии.

В целом доля пациентов, у которых наблюдался положительный сценарий в первые 3–5 суток, составляла в группе с сопутствующим лечением (Ксаврон) 86,5%, что вероятно выше, чем у пациентов группы контроля — 57% ($p < 0,001$). Это может свидетельствовать о вероятном протективном эффекте развития отека мозга при применении исследуемого препарата.

У пациентов, у которых наблюдалось ухудшение сознания и неврологического дефицита (37 человек (8,6%) в группе контроля и 31 человек (5,4%) в основной группе; $p = 0,049$), в среднем такие проявления приходились на 3-и сутки наблюдения - $3,00 \pm 0,06$ в группе активного лечения и $3,07 \pm 0,09$ в контрольной группе ($p = 0,55$). Такая близость характеристик в обеих группах подчеркивает закономерность парадокса, а не его случайный характер.

Ухудшение состояния сознания в группе лечения достигало уровня $9,74 \pm 0,14$ балла (при исходном уровне $13,46 \pm 0,09$ балла) и $10,63 \pm 0,19$ балла — в контрольной (при исходном уровне при поступлении $13,51$ балла) $\pm 0,11$ балла), $p < 0,001$. Более глубокое ухудшение состояния сознания в группе дополнительного лечения можно объяснить вероятно более тяжелым в среднем начальным неврологическим дефицитом у этих больных (табл. 1).

Но продолжительность такого ухудшения состояния была вероятно меньшей в группе лечения по сравнению с контролем ($2,83 \pm 0,16$ суток против $3,67 \pm 0,12$ суток; $p < 0,001$).

Этот эффект, вероятно связанный с введением дополнительного препарата, что подтверждается сравнением времени клинической стабилизации (сутки), определяемого по мнению лечащего врача: $3,89 \pm 0,14$ в группе активного лечения против $5,33 \pm 0,18$; $p < 0,001$.

Параллельная оценка феномена временного ухудшения состояния в пределах 2-5 суток по оценкам шкалы NIHSS - 33 пациента (7,7%) в группе контроля и 27 пациентов (4,7%) — продемонстрировала такую же тенденцию: ухудшение дефицита достигало средней оценки $16,38 \pm 0,34$ балла (при начальной средней оценке

Таблица 1. Основные клинико-демографические показатели в двух группах исследования

Параметр	Основная группа	Контрольная группа
Общее количество оцененных случаев	570	430
Мужчин / женщин, %	53,51/45,79	46,74/51,40
Средний возраст, $M \pm m$	$66,36 \pm 0,47$	$67,18 \pm 0,58$
Прошло времени с момента появления симптомов до поступления в больницу, %:		
- 0-4,5 часа	48,8	40,5
- 4,5-6 часов	10,9	6,4
- 6-12 часов	17,8	19,9
- 12-24 часа - после 24 часов	15,5	18,4
	6,9	14,7
Уровень сознания при поступлении, %:		
- ясное сознание (15 баллов за ШКГ)	47,7	47,7
- оглушение (13-14 баллов за ШКГ)	28,4	32,3
- сопор (9-12 баллов за ШКГ)	21,1	14,4
- кома (< 9 баллов за ШКГ)	2,8	5,6
Сумма баллов по ШКГ при поступлении, $M \pm m$	$13,46 \pm 0,09$	$13,51 \pm 0,11$
Оценка тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS, %:		
- легкий инсульт (1-5 баллов)	15,8	21,6
- умеренная тяжесть (6-12 баллов)	44,6	41,3
- средняя тяжесть (13-18 баллов)	24,7	25,1
- тяжелый инсульт (> 18 баллов)	14,9	12,0
Сумма баллов по NIHSS при поступлении, $M \pm m$	$11,67 \pm 0,26$	$10,93 \pm 0,29$
Проведено процедур реканализации (тромболизис), n (%)	25 (4,4)	30 (6,98)
Наличие афазии, n (%)	212 (37,2)	151 (35,1)
Локализация поражения, n(%):		
— правое полушарие	215 (38)	176 (41,9)
— левое полушарие	253 (46,7)	169 (40,2)
— вертебробазиллярный бассейн	98 (17,3)	75 (17,9)
Койко-день, $M \pm m$	$9,69 \pm 0,19$	$9,68 \pm 0,21$

хи-квадрат, $p=0,053$) - продемонстрировала такую же тенденцию: ухудшение дефицита достигало средней отметки $16,38 \pm 0,34$ балла (при начальной средней оценке в основной группе $11,67 \pm 0,26$ балла) и $17,91 \pm 0,42$ балла (начальная оценка в контрольной группе $10,93 \pm 0,29$ балла). Глубина ухудшения была вероятно большей у пациентов контрольной группы ($p = 0,01$). Но более наглядным показателем стала продолжительность такого ухудшения дефицита – $3,41 \pm 0,16$ суток при дополнительном лечении против $4,78 \pm 0,17$ суток в группе стандартного ведения пациентов. Разница вероятна ($p < 0,001$) и свидетельствует о способности исследуемой методики лечения сокращать продолжительность временного ухудшения состояния и способствовать более быстрому восстановлению функций в целом.

Два важных клинических показателя характеризуют течение острого периода инсульта: различные соматические осложнения — от инфекционной патологии легочной и мочевыделительной систем до сердечно-сосудистых нарушений, декомпенсации диабета, трофических повреждений кожи и т.д., и геморрагическая трансформация (доказана по клиническим признакам, а в отдельных случаях — при постмортальном морфологическом исследовании).

Совокупность соматических осложнений течения заболевания оказалась вероятнее ниже — почти вдвое в группе приема Ксаврона: 47 пациентов (8,42%) против 63 (17,12%); $p < 0,001$. Гипотетические механизмы, через которые реализуется такой эффект, неизвестны, но можно предположить что за счет уменьшения агрессивных

перекисных радикалов нивелируется системная реакция организма на мозговую катастрофу, следовательно, уменьшается риск декомпенсации функций соответствующих органов и систем.

Значительно сложнее объяснить феномен уменьшения частоты геморрагических трансформаций на фоне приема Ксаврона. Он отмечен и в других исследованиях как у пациентов с конвенционным ведением, так и в условиях применения тромболизиса и механической тромбэкстракции. В нашем случае в основной группе отмечена более чем двукратная редукция частоты геморрагической трансформации (9 случаев (1,84%) по сравнению с 22 случаями (5,67%) в контрольной группе пациентов; $p = 0,0012$).

Следовательно, по поводу абсолютного большинства показателей, характеризующих течение острого периода инсульта, оказывается положительное влияние отсутствующей терапии Ксавроном. Его можно воспринимать как умеренный, не радикальный, но при отсутствии возможности выполнить такие методы лечения, эффективность которых доказана как тромболитическая терапия или механическое удаление тромба при поражении крупного сосуда (обычно при временных ограничениях или ограничении доступа к эндоваскулярным вмешательствам), любой подход, уменьшающий негативное влияние сложных каскадных механизмов инсульта на последствия, конечный результат, следует считать целесообразным.

Как указывалось выше, оценка конечного результата и последствий инсульта проводилась в два момента

Таблица 2. Основные показатели течения заболевания и клинических результатов лечения в двух группах больных с ишемическим инсультом

Показатели		Основная группа (n = 570)	Контрольная группа (n = 430)	Достоверность разницы (p)
Улучшение уровня сознания/неврологического дефицита в первые 2–5 суток, %		86,5	57,0	< 0,001
Ухудшение состояния сознания в период 2–5 суток, M ± m	Сутки	$3,00 \pm 0,06$	$3,07 \pm 0,09$	0,55
	До уровня за ШКГ (баллов)	$9,74 \pm 0,14$	$10,63 \pm 0,19$	0,001
	Продолжительность ухудшения (суток)	$2,83 \pm 0,16$	$3,67 \pm 0,12$	0,001
Ухудшение дефицита по NIHSS, M ± m	До уровня (баллов)	$16,38 \pm 0,34$	$17,91 \pm 0,42$	0,01
	Продолжительность (суток)	$3,41 \pm 0,16$	$4,78 \pm 0,17$	0,001
Клиническая стабилизация пациента (сутки), M ± m		$3,89 \pm 0,14$	$5,33 \pm 0,18$	0,001
Соматические осложнения течения, n (%)		47 (8,42)	63 (17,12)	< 0,001
Геморрагическая трансформация (доказана) n (%)		9 (1,84)	22 (5,67)	0,0012
Следствие лечения, %:				
— выписанный с улучшением		93,7	81	< 0,001
— выписанный без изменений		5,4	17	< 0,001
— умер в больнице		0,7	2	0,0713
Могут пройти 10 м самостоятельно, %		64,3	62,1	0,4853
Оценка при выписке, M ± m	NIHSS	$6,34 \pm 0,22$	$7,46 \pm 0,27$	0,001
	mRS	$2,66 \pm 0,06$	$2,77 \pm 0,22$	0,62
	Индекс Бартел	$78,82 \pm 1,05$	$69,22 \pm 1,12$	0,001
mRs на 90-й день, M ± m		$1,87 \pm 1,36$	$2,56 \pm 1,49$	0,01

времени - при выписке пациентов из стационара и через 3 месяца после начала симптомов.

Первая оценка, принятая в отечественной практике, может считаться субъективной: при выписке доктор определяет, была ли положительная динамика в течение времени лечения и может ли пациент переходить к другому этапу — реабилитации. При отсутствии признаков положительной динамики, при устойчивом состоянии дефицита делается вывод «выписан без изменений», хотя это не означает возможность дальнейшего улучшения состояния.

В основной группе исследования 93,7% пациентов выписаны с улучшением состояния. В контрольной группе такой вывод сделан для 81% пациентов (вероятность разности $p < 0,001$). Вердикт «без изменений» вынесен в первой группе в 5,4% случаев, в то время как среди пациентов группы контроля эта доля была почти втрое выше — 17% ($p < 0,001$). Смертность во время госпитализации в основной группе составила 0,7%, а в контрольной — 2% (разница статистически невероятна: $p = 0,0713$). Такой результат следует рассматривать как наличие положительной тенденции.

Безусловно, такой показатель общей оценки качества предоставления стационарной помощи при инсульте, как «возможность пройти 10 метров самостоятельно» (взятый из перечня оценки качества европейского реестра RES-Q), не может рассматриваться как универсальная количественная характеристика функционального состояния больного на момент выписки. Он, скорее, характеризует общий уровень оказания помощи в центрах, участвовавших в исследовании. И в основной группе (64,3%), и в группе контроля (62,1%) доля таких пациен-

тов была одинаковой и достаточно высокой. В общем, это очень неплохой результат. Следует также иметь в виду, что за 9 (в среднем) дней лечения не следует ожидать существенного обновления функции при практически любом вмешательстве.

Это подтверждает и одинаковая усредненная оценка общего функционального состояния пациентов по mRS: в контрольной группе при выписке она составляла $2,77 \pm 0,22$ балла и была несколько ниже в основной группе исследования — $2,66 \pm 0,06$ балла ($p = 0,62$). Этим лишь подтверждается общая положительная тенденция восстановления во всей когорте из 1000 больных.

Хотя по оценке индекса Бартел, более композитной относительно функциональных способностей пациентов и точнее описывающей их возможности, среднегрупповое измерение было вероятно выше в группе активного лечения: $78,82 \pm 1,05$ балла против $69,22 \pm 1,12$ балла; $p < 0,001$. По нашему мнению, это достаточно показательно и логично соответствует совокупности всех тех положительных клинических тенденций, которые описаны выше для характеристики течения стационарного периода лечения и наблюдения.

Вдобавок и для объяснения такого результата приведем финальную оценку неврологического дефицита у пациентов на момент выписки по шкале NIHSS, по которой пациенты оценивались при поступлении в инсультные подразделения. В среднем в основной группе балл оценки ($6,34 \pm 0,22$) снизился больше, чем в контрольной группе ($7,46 \pm 0,27$; $p < 0,001$). И это при том, что при поступлении в основную группу, как отмечалось выше (табл. 1), тяжесть инсульта была больше, чем в контрольной. Такая динамика не может быть случайной и при

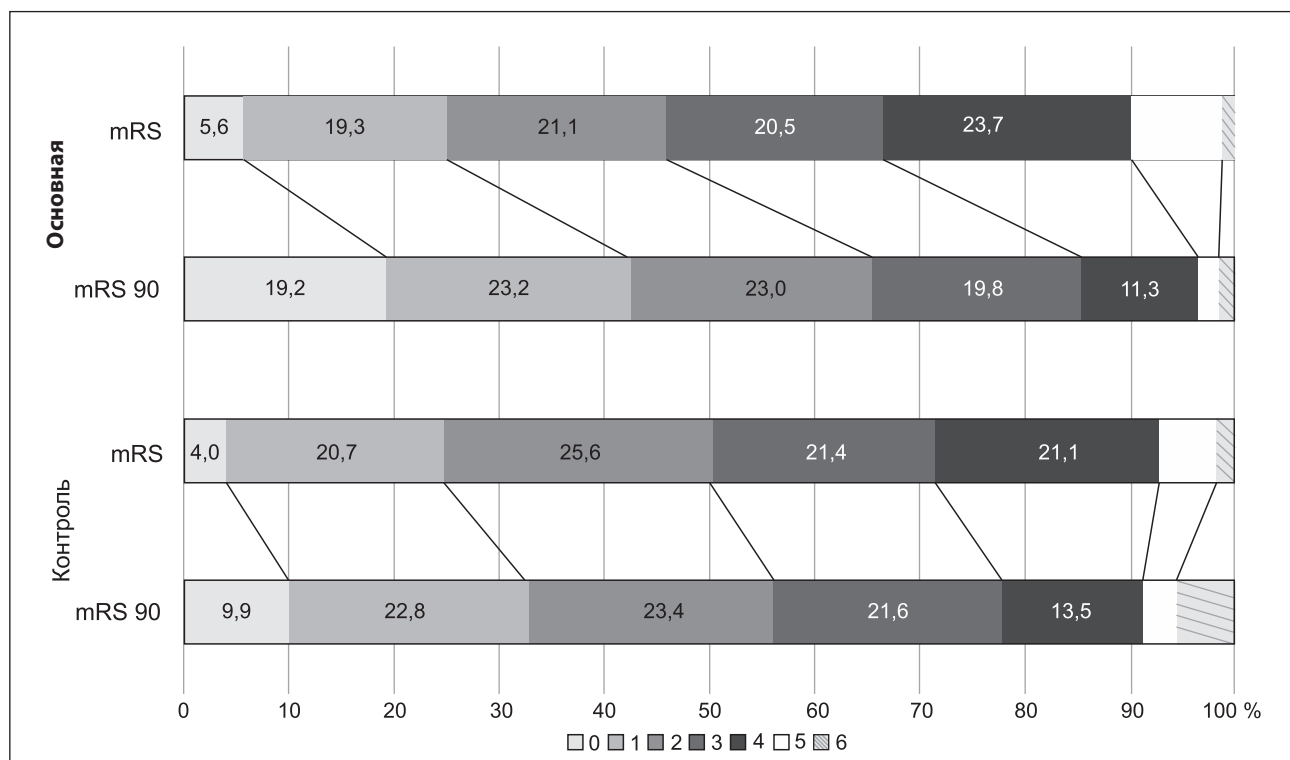


Рисунок 1. Распределение оценок по mRS в основной и контрольной группах пациентов: при выписке из стационара и на 90-й день от начала болезни

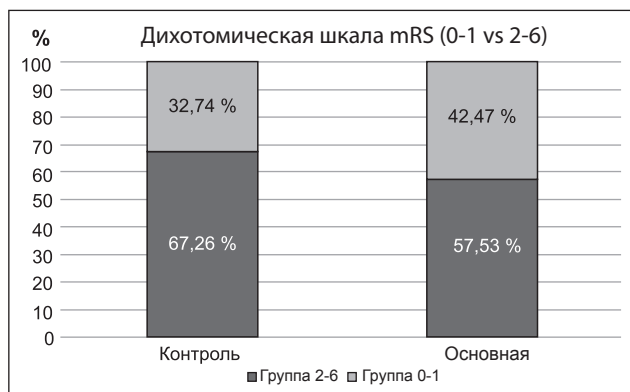


Рисунок 2. Пропорции минимального неврологического и среднего дефицита и тяжелого исхода инсульта, оцененные на 90-й день заболевания в двух группах исследования

всех других равноценных показателей, на наш взгляд, отражает влияние дополнительного лечения препаратом Ксаврон.

Но момент выписки не может считаться окончанием процесса восстановления, поэтому в мире принято оценивать результаты позже, в срок 3 месяца после начала заболевания, когда полноценно реализуется потенциал нейровосстановления: сохраненные в остром периоде участки мозга, прежде всего пенумбры, которые на момент первых 10-21 дня еще находятся в состоянии диашиза, постепенно включаются в работу ансамбля мозговых функций. В нашем исследовании первичной конечной точкой тоже выбран результат восстановления, оцененный на 90-й день заболевания по шкале mRS.

Обычно такую оценку по сравнению с исходными данными (оценка по mRS при выписке пациентов) проводят в графической форме – сравнивают распределение пациентов по баллам шкалы от 0 (нет симптомов вообще) до 6 баллов (смерть пациента). На рис. 1 показано сравнение такого распределения в двух моментах времени в основной и контрольной группах.

Наибольшая динамика при сравнении между контрольной и основной группами наблюдается в 0 уровне шкалы mRS. Однако в целом по шкале mRS по результатам shift-анализа с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля не было выявлено вероятной разницы между контрольной и основной группами ($p = 0,91$),

а общее соотношение шансов составило 1,01 (ДИ = 0,84–1,22). При этом сравнение между контрольной и основной группами по уровням по результатам расчета хи-квадрата Пирсона также не выявило вероятной разницы ни за каким уровнем mRS. Поэтому для дальнейшего анализа шкала mRS была разделена на два уровня - 0-1 (полное выздоровление) и 2-6 (наличие неврологических расстройств разной степени). И анализ проводился по этим уровням [2].

Если к моменту выписки доля больных, которые имели значительную положительную динамику и могут быть отнесены к категории «практически здоровые» (оценка 0–1 балл), была очевидна одинаковой (24,7 % в контроле и 24,9 % в основной группе), то на 90-й день эта доля изменилась в пользу основной группы (32,7% в контроле и 42,4% в основной группе, $p = 0,0018$).

Такой же результат был и при оценке совокупности долей, оцененных в пределах 0–2 балла (включая лиц с минимальным неврологическим дефицитом, позволяющим им выполнять основные бытовые функции и самообслуживание, быть самостоятельными, не нуждаться в особом уходе и ассистировании): через 90 дней доля больных с таким диапазоном в контрольной группе составила 56,1%, а в группе активного лечения – 65,4% ($p = 0,0029$).

Наглядно соотношение количества больных с полным восстановлением и средней и тяжелой инвалидизацией, остающейся на 90-й день от развития инсульта, показано на рис. 2.

По результатам теста Кохрана – Мантеля – Хензеля была выявлена вероятность разницы между контрольной и основной группами ($p = 0,024$), а общее соотношение шансов составляло 1,26 (ДИ = 1,03 – 1,53). Также установлена вероятность разницы по дихотомической шкале mRS на 90-й день между контрольной и основной группами по результатам расчета хи-квадрата Пирсона ($p = 0,002$).

Для определения возможного влияния на результат лечения начальных значений шкалы NIHSS был проведен shift-анализ с распределением шкалы NIHSS на группы тяжести при поступлении - 0-5 (легкая), 6-12 (средняя) и 13-25 (тяжелая).

По результатам теста Кохрана – Мантеля – Хензеля была выявлена вероятность разницы между контрольной и основной группами ($p < 0,001$), а общее соотношение шансов составляло 1,93 (ДИ = 1,42–2,62). При этом по результатам теста Бреслоу-Дея установлена гомо-

Таблица 3. Сводные данные о шансах выздоровления (оценка по mRS на 90-й день 0–1) и тяжести инсульта (оценка NIHSS) при поступлении в больницу

Степень тяжести по NIHSS	Доля выздоровления по шкале mRS (0–1), %		Разница, %	OR	95% ДИ	p
	Контрольная	Основная				
NIHSS 0–5 (легкий)	64,37	79,31	14,94	2,12	1,08-4,17	0,043
NIHSS 6–12 (средний)	33,13	49,8	16,6	2	1,32-3,03	0,001
NIHSS 13–25 (тяжелый)	12,50	19,34	6,84	1,68	0,92-3,06	0,12

Примечания: OR – соотношение шансов; p – точное значение по результатам счета хи-квадрата Пирсона.

генность соотношения шансов по группам тяжести ($p = 0,85$), следовательно, изменения не зависят от степени тяжести по шкале NIHSS. Сводные данные по каждой степени тяжести по NIHSS приведены в табл. 3, разница отображена графически на рис. 3.

В дополнительных материалах к этому финальному отчету приведены сводные таблицы анализа отношения mRS на 90-й день заболевания при сравнении не только между группами (по U-критерию Манна - Уитни, п. 2; $p < 0,001$), но и по некоторым другим факторам возможного влияния на результат, а именно по статье и тяжести инсульта, оцененной на момент поступления в больницу.

В основной группе разница достигнутого результата между мужчинами и женщинами оказывается вероятной (U-критерий, $p = 0,006$, п. 3) в пользу лучшего восстановления у мужчин, но в контрольной группе такой эффект отсутствует, хотя при сравнении с соответствующей статьей основной группы оба пола вероятно демонстрируют меньший потенциал обновления.

Как указывалось выше (табл. 3, рис. 3), по тесту Кокрана – Мантеля – Хензеля есть четкая разница в отношении шансов на лучшее восстановление между группами в пользу действия исследуемого препарата для больных с легким и средним по тяжести инсультом, а также наблюдается однонаправленная тенденция для пациентов с тяжелым инсультом, хоть и не подтверждена статистически. При использовании другого критерия - Краскела – Уоллиса и апостериорного теста Дана (п. 4 дополнительных материалов) подтверждается разница между темпами восстановления у пациентов с разной тяжестью инсульта, и можно заметить, что во всех подгруппах тяжести средние значения меньше в основной группе по сравнению с контролем. Также разные статис-

тические подходы демонстрируют вероятное различие между основной и контрольной группами по достигнутому результату.

Одновременно был проведен анализ корреляционных связей первичной конечной точки (mRS на 90-й день) с другими показателями. При сравнении с mRS на момент выписки в основной группе демонстрируется сильная положительная вероятная связь: $R = 0,78$; $p < 0,001$. Это выглядит логично, потому что показатели взаимосвязаны. В контрольной группе тоже наблюдается сильная положительная вероятная корреляционная связь - $R = 0,67$; $p < 0,001$, но он слабее, вероятно, за счет большей неоднородности потенциала обновления - отсутствия, как в основной группе, фактора приема Ксаврона.

Между mRS на 90-й день и возрастом существует слабая положительная вероятная корреляционная связь в основной группе: $R = 0,17$; $p < 0,001$. Это тоже выглядит довольно закономерным: чем больше возраст пациентов, тем больше окончательный балл функциональной оценки — меньше потенциал восстановления. Так, именно в этой группе наблюдается слабая положительная вероятная корреляционная связь с началом введения Ксаврона с момента госпитализации: $R = 0,16$; $p < 0,001$ — чем раньше начинается введение препарата, тем меньше конечный балл за mRS. Но также обнаружена слабая положительная вероятная корреляционная связь ($R = 0,16$; $p < 0,001$) между mRS на 90-й день и продолжительностью курса введения препарата. Это кажется несколько странным, но объяснение может заключаться в том, что более длительный курс был у более тяжелых пациентов, госпитализация которых была объективно длиннее (обычно на несколько дней).

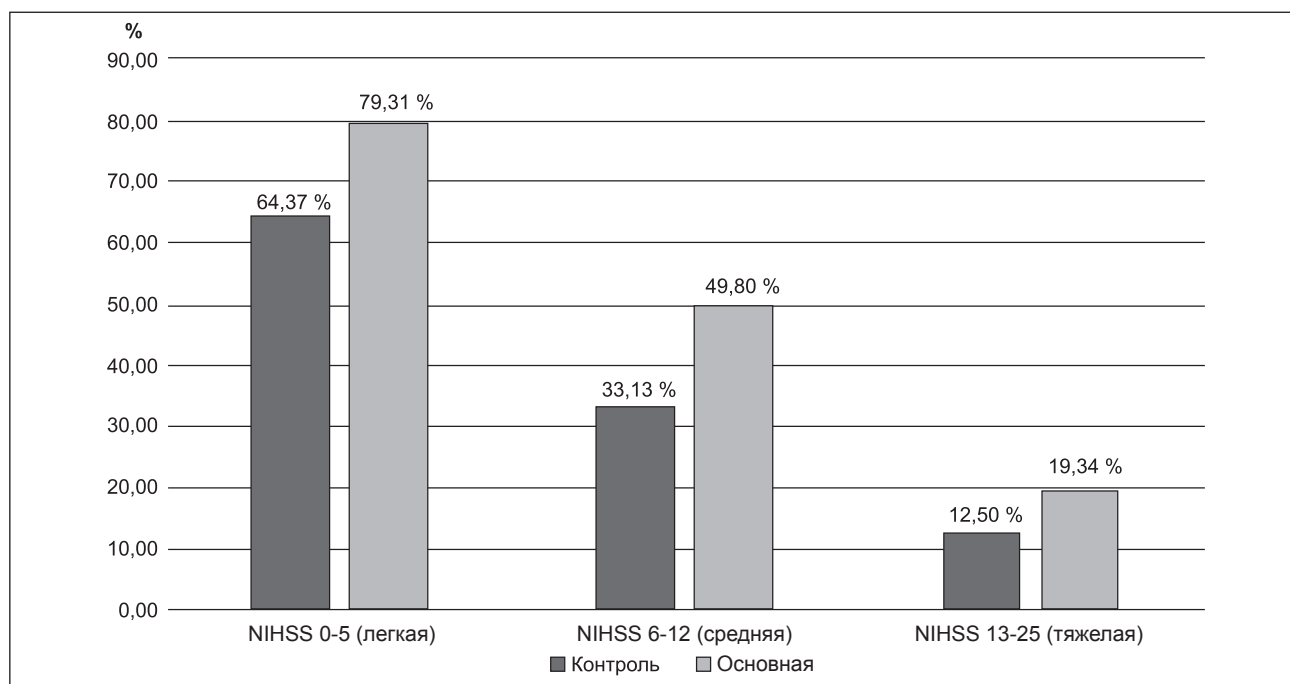


Рисунок 3. Процент выздоровевших пациентов по значению шкалы mRS на 90-й день после выписки по степеням тяжести по шкале NIHSS

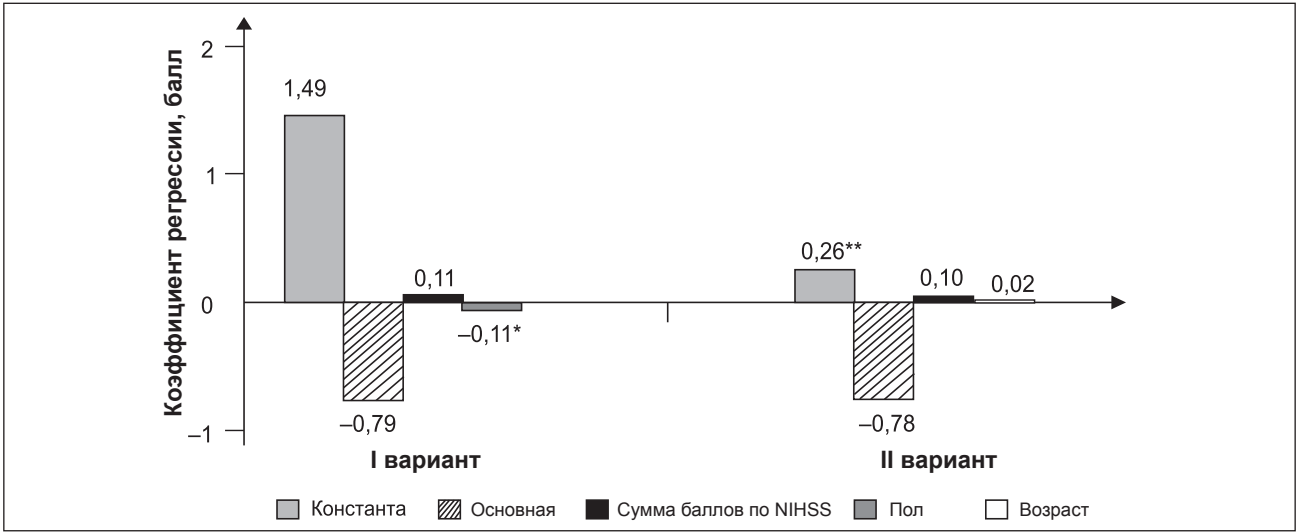


Рисунок 4. Коэффициенты регрессии по прогнозированию снижения оценки по mRS при применении Ксаврона в курсе лечения ишемического инсульта

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

Поскольку показатель mRs на 90-й день определяется по количественной шкале (где разница видна только по средним), то для прогнозирования можно предложить регрессию (в качестве примера приведем две таблицы с коэффициентами). Обе модели вероятны.

На основе таких моделей можно комментировать результат в том смысле, что наличие в основной группе фактора приема Ксаврона уменьшает результирующий показатель mRS на 90-й день на 0,79 балла, а каждый балл по NIHSS увеличивает результирующий показатель на 0,11 балла. У мужчин этот показатель будет меньше еще на 0,11 балла. Таким образом можно спрогнозировать

вероятный показатель для конкретного пациента (табл. 4, 5).

В обоих случаях уравнения вероятны и описывают влияние фактора пола и возраста на конечный результат. Большее влияние оказывает фактор пола, на что указывалось выше (п. 3 дополнительных материалов). В любом случае это демонстрирует, что материалы, полученные в ходе исследования, позволяют не только делать (по объему, качеству и т.п.) выводы о полезности применения Ксаврона как дополнительной терапии ишемического инсульта, но и прогнозировать положительный результат с помощью математических процедур и моделирования.

Таблица 4. Результат уравнения регрессии по прогнозированию снижения оценки по mRS при применении Ксаврона в курсе лечения ишемического инсульта (I вариант)

Показатель	Коэффициент	SE	p
Константа	1,49	0,11	$< 0,0001$
Основная	-0,79	0,08	$< 0,0001$
Сумма баллов по NIHSS	0,11	0,006	$< 0,0001$
Пол	-0,11	0,081	0,173

Примечание: $P < 0,05$; $R^2 = 0,25$.

Таблица 5. Результат уравнения регрессии по прогнозированию снижения оценки по mRS при применении Ксаврона в курсе лечения ишемического инсульта (II вариант)

Показатель	Коэффициент	SE	p
Константа	0,26	0,242	0,286
Основная	-0,78	0,081	$< 0,0001$
Сумма баллов по NIHSS	0,10	0,007	$< 0,0001$
Возраст	0,02	0,004	$< 0,0001$

Примечание: $P < 0,05$; $R = 0,27$.

И еще один немаловажный результат, методология которого становится в последние годы достаточно популярной в исследованиях влияния любого вмешательства на течение и последствия лечения инсульта. Речь идет о сравнении в основной и контрольной группах доли пациентов, у которых оценка mRS на 90-й день изменилась по сравнению с оценкой на момент выписки на 1 или более баллов. То есть это доля пациентов с наибольшей динамикой обновления функционального состояния. Если под влиянием вмешательства в основной группе такая доля больше, чем в контроле, значит дополнительное подтверждение действенности такого вмешательства. Показатель усиливает значение результата, полученного по первичной конечной точке исследования.

В нашем случае такая очевидная положительная динамика в группе контроля была обнаружена у 136 пациентов (34,8%), а в основной группе – в 345 случаях (62,6%). Хи-квадрат Пирсона по оценке разницы составлял 69,78 (df=1), $p < 0,001$ (п. 5 дополнительных материалов). Следовательно, это еще одно подтверждение вероятного положительного эффекта дополнительной терапии Ксавроном ишемического инсульта.

Обсуждение

На одном из первых круглых столов, состоявшихся в рамках ежегодного 7-го Конгресса Европейской инсультной организации (ESOC-2021) 1 сентября 2021 года, ведущие специалисты по инсультной медицине (профессора Philip M. Bath, Kennedy Lees, Великобритания, Werner Hacke, Германия, Charlotte Cordonnier, Франция и Elise Charlotte Sandset, Норвегия) обсуждали прогресс за последние 30 лет в вопросе лечения инсульта. Кроме принятия концепции пенумбры, «временного окна», неотложной нейровизуализации, лечение в специально приспособленных инсультных отделениях, тромболизиса и тромбекстракции была отмечена необходимость пересмотреть с новых позиций и вопросы нейропротекции (или цитопротекции), которые остаются очень важными для защиты мозга, растяжения времени существования пенумбры (а не стремительного перехода ее к необратимому ишемическому поражению ткани мозга) с целью предоставить возможности выполнения, определенные вмешательства или вообще сохранить хоть какую-то часть мозга от гибели.

Одновременно отмечалось, что ожидать каких-то грандиозных, всеобъемлющих и интернациональных исследований по тому или иному вопросу бесполезно из-за сложности организации и проведения, огромных затрат, и к тому же сила такого исследования уступает потенциалу совокупности меньших испытаний на национальном или региональном уровне, данные которых, однако, по сходству методологии проведения могут быть объединены в метаанализ и дать более вероятный результат.

Иницируя проведение исследования СТИКС, мы руководствовались подобными соображениями: это мультицентровое исследование по согласованному протоколу, максимально приближенному к текущей клинической практике и содержащее стандартные, принятые в мире критерии оценки результатов. Исследование планировалось как чисто клиническое, по принципам «случай – контроль», и первичной конечной точкой качества результата было выбрано оценку функционального состоя-

ния пациента через 90 дней от начала заболевания по модифицированной шкале Ренкина.

Дополнительным параметром была доля пациентов в каждой из исследуемых групп (основная и контроль), у которых оценка по mRS уменьшилась с момента выписки до 90-го дня на 1 балл или более, что является общепринятым критерием в подобного рода испытаниях (влияние фармакологического препарата или другой методики лечения на последствия заболевания).

В результате при дихотомическом анализе распределения оценки по mRS на 90-й день заболевания выявлено преимущество в пользу применения дополнительной терапии Ксавроном в диапазоне 0-1 балл (практическое выздоровление): 32,7% в контроле и 42,4% в основной группе, $p = 0,0018$. Более того, такой же результат достигнут при анализе диапазона 0-2 (выздоровление или минимальный дефицит, позволяющий полноценно выполнять процедуры самообслуживания, быть независимым в повседневной жизни): доля больных в контрольной группе в этом диапазоне составила 56,1%, а в группе активного лечения – 65,4% ($p = 0,0029$).

Результат подтверждается и по вторичной точке оценки: очевидная положительная динамика (уменьшение оценки по mRS на 1 балл или более) в группе контроля была выявлена у 136 пациентов (34,8%), а в основной группе – в 345 случаях (62,6%). Хи-квадрат Пирсона по оценке разницы составлял 69,78 (df=1), $p < 0,001$.

Но наиболее интересным, с нашей точки зрения, было продемонстрировать, за счет каких изменений в течение госпитального периода получен конечный результат и не был ли он случайным математическим феноменом.

Исследование показало, что у вероятно меньшего количества пациентов в группе активного лечения произошло ухудшение состояния сознания и неврологического дефицита в остром периоде инсульта, а продолжительность такого ухудшения была вероятно короче. Больные ранее стабилизировались в соматическом и неврологическом смысле, у них возникало вероятно меньше соматических осложнений течения, а частота клинически значимых геморрагических трансформаций была более чем вдвое меньше. И хотя в основной группе пациенты имели в среднем более тяжелый по дефициту инсульт, динамика восстановления преобладала по сравнению с контрольной группой. Воздействие на механизмы интимы, развивающиеся в остром периоде болезни (агрессивные кислородные радикалы, защиту интимы эндотелия, уменьшение отека мозговой ткани и т.п.) [5], в конечном итоге дал общее положительное клиническое последствие.

Наши данные довольно близки к результатам других подобных исследований, проанализированных в последнем метаанализе Chen et al. 2021 [3], в котором объединены материалы 4 достаточно больших современных наблюдений, проведенных по схожим методическим подходам.

Поэтому мы уверены, что полученные нами результаты будут с доверием восприняты национальным неврологическим сообществом и помогут обосновать целесообразность применения Ксаврона как дополнительной терапии острого ишемического инсульта.

Дополнительный материал статистической оценки результатов исследования СТИКс (материалы предоставлены независимой группой статистического анализа)

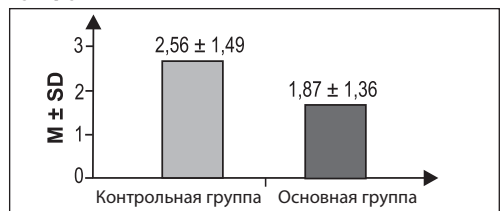
1. Согласно расчету критерия Шапиро - Уилка с целью проверки на нормальность распределения в большинстве вариационных рядов установлено негаусовское распределение.

Однако в большинстве случаев за медианой не видно разницы между группами – при таком объеме выборок медианы одинаковы.

Таблицы сформированы с указанием медианы с квантилями и средними значениями. Проверка по t-критерию – для дискретных данных, и при таком объеме статистически можно пробовать, также дублируется наличие разниц.

2. MRS на 90-й день – сравнение между группами

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



Примечания (здесь и далее): *M* – среднее; *SD* – стандартное отклонение; *SE* – стандартная погрешность; *Me* – медиана; 25% - первый квантиль; 75% - третий квантиль; *N* – объем выборки. Разница между группами вероятно — $p < 0,001$ по результатам учета U-критерия Манна – Уитни.

3. MRS на 90-й день по статье

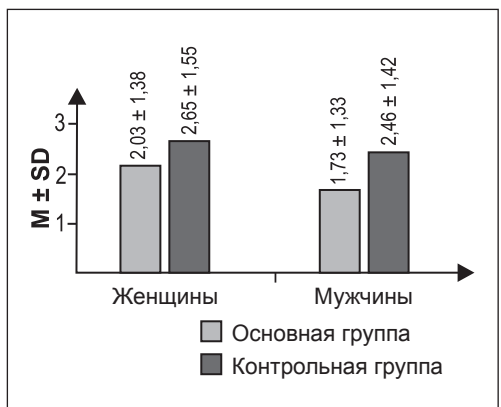
Основная группа

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

Разница между группами вероятно — $p = 0,006$ по результатам учета U-критерия Манна - Уитни.

Контрольная группа

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



Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении с соответствующей статьей основной группы по результатам учета U-критерия Манна - Уитни.

Разница между группами не вероятна – $p = 0,31$ по результатам учета U-критерия Манна – Уитни.

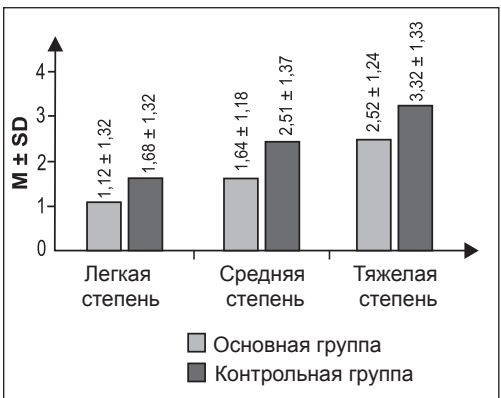
4. MRS на 90-й день по степени тяжести инсульта

Основная группа

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

Примечания: * - вероятность разницы при попарном сравнении с легкой степенью по результатам апостериорного теста Дана; # — вероятность разницы при попарном сравнении со средней степенью по результатам апостериорного теста Дана.

Разница между группами вероятная - $p < 0,001$ по результатам учета критерия Краскела - Уоллиса.



Контрольная группа

Степень	M ± SD	M ± SE	Me [25 %; 75 %]	N
Легкая	1,68 ± 1,32	1,68 ± 0,12	1,00 [1,00; 2,00]	12
Средняя	2,51 ± 1,37	2,51 ± 0,11	2,00 [2,00; 3,00]	148
Тяжелая	3,32 ± 1,33	3,32 ± 0,11	3,00 [3,00; 4,00]*, #	151

Примечания: * - вероятность разницы при попарном сравнении с легкой степенью по результатам апостериорного теста Дана; # — вероятность разницы при попарном сравнении со средней степенью по результатам апостериорного теста Дана.

Разница между группами вероятна - $p < 0,001$ по результатам учета критерия Краскела - Уоллиса.

Сводная за медианой

Группы	Степень тяжести		
	Легкий	Средний	Тяжелый
Основная	1,00 [0,00; 2,00]	2,00 [1,00; 2,00]	3,00 [2,00; 3,00]
Контрольная	1,00 [1,00; 2,00]*	2,00 [2, 00; 3,00]*	3,00 [3,00; 4,00]*

Примечание: * — вероятность разницы при сравнении между контрольной и основной группами по результатам учета U-критерия Манна — Уитни.

Сводная по среднему (M±SE)

Группы	Степень тяжести		
	Легкий	Средний	Тяжелый
Основная	1,12 ± 0,12	1,64 ± 0,08	2,52 ± 0,08
Контрольная	1,68 ± 0,12*	2,51 ± 0,11*	3,32 ± 0,11*

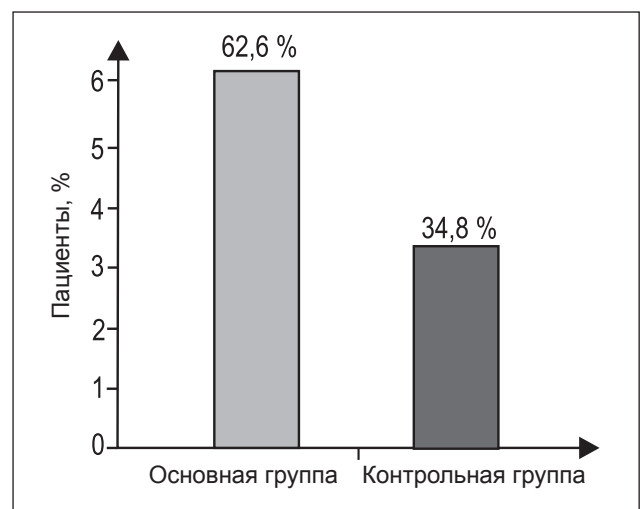
Примечание: * — вероятность разницы при сравнении между контрольной и основной группами по результатам учета U-критерия Манна — Уитни.

5. Имеющаяся положительная динамика mRS за 90 дней наблюдения > 1 балл

Группы	Позитивная динамика по mRS, n (%)	
	Не была	Была
Контроль	255 (65,2)	136 (34,8)
Основная	206 (37,4)	345 (62,6)

Примечание: хи-квадрат Пирсона 69,78 (df=1), $p < 0,001$.

Гетерогенность устанавливают с помощью теста на гомогенность соотношения шансов odds ratio heterogeneity (homogeneity) – в данном случае тест Бреслоу – Дея. Условно говоря, его можно сравнить с тестом Левене на равенство дисперсии при ANOVA, однако в данном случае мы проверяем равенство (гомогенность) соотношения шансов (ODD Ratio) в стратифицированных шкалах (подгруппах).



Список литературы

1. Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. Протокол открытого многоцентрового исследования «случай — контроль» безопасности и эффективности использования эдаравона (Ксаврон®) в остром периоде ишемического инсульта в условиях реальной клинической практики. Здоровье Украины. Спецвыпуск "Инсульт". 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. Промежуточные результаты исследования СТИКс (Сопутственная Терапия Инсульта Ксавроном) — открытого многоцентрового исследования «случай — контроль». Журнал неврологии им. Б.М. Маньковского. 2021. Т. 9. No 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/jcfn.17-622>.

Получено/Received 19.08.2021

Рецензировано/Revised 06.09.2021

Принято в печать/Accepted 13.09.2021

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

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Final evaluation of the results of the CTIKc 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 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 (CTIKc) in real clinical practice.

Keywords: ischemic stroke; oxygen radicals; treatment; edaravone

*Full list of authors of the study is given at the end of the article

Полный список авторов исследования

Московко Сергей Петрович¹, Кириченко Алена Владимировна¹, Руденко Галина Сергеевна¹, Трепет Анна Сергеевна², Валько Руслан Андреевич³, Оноприенко Алексей Павлович⁴, Воронова Татьяна Олеговна⁵, Никулин Владимир Станиславович⁶, Хубетова Ирина Вильевна⁷, Фелорович Юрий Зиновьевич⁷, Саламаха Антонина Александровна⁷, Липковская Инна Борисовна⁷, Лебединец Владимир Васильевич⁸, Новицкий Александр Николаевич⁹, Власюк Надежда Анатольевна¹⁰, Скринчук Юрий Леонидович¹¹, Шульга Ольга Дмитриевна¹², Рясная Оксана Пилиповна¹¹, Яковлева Наталия Владимировна¹⁴, Заболотная Наталия Викторовна¹⁵, Черняк Игорь Иосифович¹⁶, Ткачук Ольга Александровна¹⁷, Будиянская Вера Витальевна¹⁷, Олийник Валентина Владимировна¹⁷, Пищик Ирина Иосифовна¹⁸, Височанская Татьяна Григорьевна¹⁹, Высочанский Александр Викторович²⁰, Коробчук Надежда Владимировна²⁰, Карпенко Наталья Васильевна²⁰, Костенко Татьяна Владимировна²⁰, Матюк Станислав Иванович²⁰, Танасиенко Наталия Викторовна²⁰, Маципура Лилия Владимировна²¹, Нассибулин Рашид Равильевич²², Мазуренко Алена Александровна²³, Шеховцов Артем Геннадьевич²⁴, Жеграй Оксана Владимировна²⁵, Яворская Татьяна Леонидовна²⁶, Гурская Виктория Ивановна²⁷, Коваленко Андрей Васильевич²⁸, Милитовская Анна Григорьевна²⁹, Позняк Виктор Анатольевич³⁰, Погорелая Алена Владимировна³¹, Рибалко Ирина Федоровна³², Надозерная Евгения Николаевна³³, Швайковская София Ивановна³⁴, Рожанская Инна Николаевна³⁴, Савицкая Наталья Александровна³⁵, Корниенко Людмила Григорьевна³⁶, Бурцева Евгения Викторовна³⁷, Стефанчук Степан Стефанович³⁸, Король Наталия Васильевна³⁹, Найдьонова Татьяна Витальевна⁴⁰, Троян Жанна Николаевна⁴¹, Федорова Ольга Федоровна⁴², Осадцев Надежда Александровна⁴³, Корицкая Алена Александровна⁴⁴, Дирей Татьяна Валерьевна⁴⁵, Кузяк Александр Степанович⁴⁶, Ковалец Лилия Александровна⁴⁷, Зинчук Светлана Николаевна⁴⁸, Шевчук Светлана Александровна⁴⁹, Субицкая Екатерина Леонидовна⁵⁰, Погребняк Александр Александрович⁵¹, Полянко Михаил Анатольевич⁵², Мишляев Юрий Марьянович⁵³, Мойсюк Татьяна Ивановна⁵⁴, Тисанчин Андрей Васильевич⁵⁵, Гуси Оксана Ивановна⁵⁵, Семко Надежда Дмитриевна⁵⁶, Иванцев Леся Богдановна⁵⁷, Волинец Татьяна Ростиславовна⁵⁷, Рудько Ирина Анатольевна⁵⁷, Захарова Лариса Анатольевна⁵⁸, Грабко Юлия Павловна⁵⁸, Сидоренко Дарья Владимировна⁵⁹, Билошицкая Оксана Анатольевна⁶⁰, Кучерявенко Алена Михайловна⁶¹, Хлинина Инесса Александровна⁶², Бордак Людмила Владимировна⁶³, Волк Ольга Леонидовна⁶⁴, Погорелова Лидия Александровна⁶⁵, Власийчук Юлия Владимировна⁶⁵, Козлов Федор Иванович⁶⁶, Евтушенко Алла Васильевна⁶⁷, Каирская Алла Юрьевна⁶⁸, Кирилова Любовь Николаевна⁶⁹, Штангагей Снижанна Васильевна⁷⁰, Аль-Мустафа Абдулразак Ахмедович⁷⁰, Вакарчук Анна Васильевна⁷¹

¹Заведующий кафедрой нервных болезней, Винницкий национальный медицинский университет имени М.И. Пирогова

²Ассистент кафедры, КНП «Александровская клиническая больница г. Киева»

³Врач-невролог, КНП «Клиническая больница № 15 Подольского района г. Киева»

⁴К.м.н., заведующий отделением, врач-невролог высшей квалификационной категории, КНП «Броварская БКЛ»

⁵Врач-невролог, КНП «Бобровицкая ЦРБ» Бобровицкого районного совета Черниговской области

⁶Заведующий отделением, КНП Николаевского городского совета «Городская больница № 1»

⁷К.м.н., заведующая неврологическим отделением, КНП «Одесская областная клиническая больница» Одесского областного совета

⁸Доктор высшей категории, заведующий отделом патологии головного мозга, Харьковская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 1

⁹Заведующий неврологическим отделением, КНП «Кременская многопрофильная больница» Кременского районного совета

¹⁰Заведующая неврологическим отделением, КНП «Бердичевская центральная городская больница» Бердичевского городского совета

¹¹Заведующий неврологическим отделением, КНП «Каменец-Подольского городского совета»

¹²К.м.н., заведующая неврологическим отделением, КНП «Волинская областная клиническая больница»

¹³Заведующая неврологическим отделением, КНП «Смелянская городская больница» Смелянского городского совета

- ¹⁴Заведующая неврологическим отделением, врач-невролог, КНП «Третья Черкасская городская больница скорой медицинской помощи»
- ¹⁵Врач-невролог, КНП «Городская больница скорой медицинской помощи» Кропивницкого городского совета
- ¹⁶Заведующий неврологическим отделением КНП «Клеванская больница имени Михаила Вервечи» Клеванского поселкового совета
- ¹⁷Врач-невролог, КНП «Одесская городская клиническая больница №10» Одесского городского совета
- ¹⁸Врач-невролог, КНП «Ужгородская районная клиническая больница» Ужгородского районного совета Закарпатской области
- ¹⁹Заведующая неврологическим отделением, КНП «Винницкая областная клиническая психоневрологическая больница им. акад. О.И. Ющенко» Винницкого областного совета
- ²⁰Врач-невролог, КНП «Винницкая областная клиническая психоневрологическая больница им. акад. О.И. Ющенко» Винницкого областного совета
- ²¹Врач-невролог, КНП «Винницкая городская клиническая больница скорой медицинской помощи»
- ²²Заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, КНП «Бердянское территориальное медицинское объединение» Бердянского городского совета
- ²³Врач-невролог, КНП «Новобужская многопрофильная больница» Новобугского городского совета Николаевской области
- ²⁴Врач-невролог, КНП «Областная больница интенсивного лечения г. Мариуполь»
- ²⁵Врач-невролог, КНП «Киевская городская клиническая больница №5» ПО Киевского городского совета
- ²⁶Заведующая неврологическим отделением, КНП «Уманская центральная районная больница» Паланского сельского совета
- ²⁷Врач-невролог, КНП «Уманская центральная районная больница» Паланского сельского совета
- ²⁸Врач-невролог, КНП «Вышгородская центральная районная больница» Вышгородского городского совета
- ²⁹Врач-невролог, КНП «Иванковская центральная районная больница» Иванковского поселкового совета
- ³⁰Начмед, КНП «Красноградская центральная районная больница»
- ³¹Заведующая неврологическим отделением, КНП «Мерефьянская центральная районная больница» Мерефянского городского совета
- ³²Врач-невролог, «Нововодолажская центральная больница» Нововодолажского поселкового совета
- ³³Врач-невролог, КНП «Областная клиническая больница» Харьковского областного совета
- ³⁴Врач-невролог, КНП «Фастовская центральная районная больница» Фастовского городского совета
- ³⁵Заведующий неврологическим отделением КНП «Васильковская многопрофильная больница интенсивного лечения» Васильковского городского совета
- ³⁶Заведующий неврологическим отделением, КНП «Городская клиническая больница №16» Днепровского городского совета
- ³⁷Врач-невролог, КНП «Старобельская многопрофильная больница» Старобельского городского совета Луганской области
- ³⁸Заведующий неврологическим отделением, КНП «Чертковская центральная городская больница» Чортковского городского совета
- ³⁹Заведующая неврологическим отделением, КНП «Золотоношская многопрофильная больница» Золотоношского городского совета
- ⁴⁰Заведующая неврологическим отделением, КНП «Переяславская многопрофильная больница интенсивного лечения» ПМР, ССР, ТСР, ДСР и ЦСР
- ⁴¹Заведующая неврологическим отделением, КНП «Березанская центральная районная больница» Березанского поселкового совета
- ⁴²Заведующая неврологическим отделением, КНП «Черниговская городская больница № 2» Черниговского городского совета
- ⁴³Врач-невролог, КНП «Черниговская городская больница №2» Черниговского городского совета
- ⁴⁴Заведующая неврологическим отделением, КНП «Шепетовская многопрофильная больница» Шепетовского городского совета Хмельницкой области
- ⁴⁵Врач-невролог, КНП «Шепетовская многопрофильная больница» Шепетовского городского совета Хмельницкой области
- ⁴⁶Заведующий неврологическим отделением КНП «Полонская городская многопрофильная больница им. Наталии Савелиевны Говорун» Полонского городского совета
- ⁴⁷Заведующая неврологическим отделением КНП «Летичевская многопрофильная больница» Летичевского поселкового совета Хмельницкого района Хмельницкой области
- ⁴⁸Заведующая отделением сосудистой неврологии КНП «Ковельское горрайонное ТМО» Ковельский городской совет Волинской област
- ⁴⁹Заведующая неврологическим отделением, КНП «Владимир-Волинское ТМО»
- ⁵⁰Врач-невролог, КНП «Владимир-Волинское ТМО»
- ⁵¹Заведующий областным инсультным центром, КНП «Ровенская областная клиническая больница»
- ⁵²Врач-невролог областного инсультного центра, КНП «Ровенская областная клиническая больница»
- ⁵³Заведующий неврологическим отделением, КНП «Дубенская городская больница» Дубенского городского совета
- ⁵⁴Врач-невролог, КНП «Центральная городская клиническая больница» Ужгородского городского совета
- ⁵⁵Врач-невролог, КНП «Виноградовская районная больница» Виноградовского городского совета Закарпатской области
- ⁵⁶Врач-невролог, КНП «Центральная районная больница» Калушского городского совета Ивано-Франковской области
- ⁵⁷Врач-невролог, КНП «Тернопольская областная клиническая психоневрологическая больница» Тернопольского областного совета
- ⁵⁸Врач-невролог, КНП «Городская клиническая больница №16» Днепровского городского совета
- ⁵⁹Врач-невролог, КНП «Городская клиническая больница №4» Днепровского городского совета
- ⁶⁰Заведующая неврологическим отделением, КНП «Коростенская центральная городская больница» Коростенского городского совета
- ⁶¹Заведующая неврологическим отделением, КНП «Центральная городская клиническая больница» Сумского городского совета
- ⁶²Заведующая неврологическим отделением, КНП «Роменская центральная районная больница» Роменского городского совета
- ⁶³Врач-невролог, КНП «Роменская центральная районная больница» Роменского городского совета
- ⁶⁴Заведующая неврологическим отделением, КНП «Новомосковская центральная региональная больница интенсивного лечения»
- ⁶⁵Доктор-невролог, КНП «Херсонская городская клиническая больница им. Е.Е. Карабелеша» Херсонского городского совета
- ⁶⁶Заведующий неврологическим отделением, КНП «Геническая центральная больница» Генического городского совета
- ⁶⁷Врач-невролог, КНП «Томакивская центральная районная больница» Томаковского поселкового совета
- ⁶⁸Врач-невролог, КНП «Марганецкая центральная городская больница» Марганецкого городского совета
- ⁶⁹Заведующая неврологическим отделением, КНП «Купянская центральная городская больница» Купянского городского совета Харьковской области
- ⁷⁰Врач-невролог, КНП «Купянская центральная городская больница» Купянского городского совета Харьковской области
- ⁷¹Заведующая неврологическим отделением, Областное КНП «Черновицкая больница скорой медицинской помощи»